日内会誌・第49巻 第12号 昭和36年3月6日印刷 昭和36年3月10日発行 毎月1回10日発行 (昭和25年9月28日・第3種便物認可)

# 日本内科學會雑誌

第49巻 第12号・昭和36年3月10日

The Journal of Japanese Society of Internal Medicine

Vol. 49 No. 12 · 10th March 1961



目　次



日内会誌
J. J. S. I. M.

The Japanese Society of Internal Medicine
5, 2-chome, Kanda-Surugadai, Chiyodaku, Tokyo

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地　社団法人　日本内科学会

## CONTENTS

科研 YAKU




# 肝臓障害
# 腎臓障害に

世界に先がけ
弊社が医薬品として治療界に提供した
コンドロイチン硫酸製剤

## コンドロン注

| 健保点数 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 種類 | 投与量 | 甲 | 乙(1) | 乙(2) |
| 注1% | 1A | 2.3<br>○ 3.4 | 8.1<br>○11.5 | 7.7<br>○10.8 |
| 〃2% | 〃 | 2.3<br>○ 3.4 | 9.6<br>○13.0 | 9.2<br>○12.3 |
| 〃3% | 〃 | 2.3<br>○ 3.4 | 11.1<br>○14.5 | 10.7<br>○13.8 |
| 顆粒 | 1g | 1.7 | 4.6 | 4.4 |
| 〃 | 2g | 1.7 | 6.1 | 5.9 |
| 〃 | 4g | 7.4 | 9.9 | 9.7 |
| 末 | 1g | 1.7 | 6.1 | 5.9 |
| 〃 | 2g | 7.3 | 9.8 | 9.6 |
| 〃 | 4g | 14.6 | 17.1 | 16.9 |

〔註○印は静脈注射の場合を示す〕

肝硬変症の原因と考えられる肝線維化を抑制し、肝における酸性多糖類代謝異常を是正し、また、腎炎症状の軽減、腎クリアランスの改善、脂質代謝の改善が明かに認められます肝硬変、肝炎、急性・慢性の薬物及びアルコール中毒、腎炎、ネフローゼ等にすぐれた成績をあげております。

製造発売元　科研薬化工株式会社
東京都中央区日本橋本町3丁目1番地

コ3

## 会　　告

36. 3. 10.

**内科學會地方會**

地方会報告要旨は1題 800字以内, 特別講演は4,000字前後の要旨を提出の事. 追加質問の場合は 300字以内にて, いずれも楷書にて明瞭に要旨を記入し, 姓・名を確実に記載の事.

**北海道地方会**　会費・教室年額金 500円, 個人 100円
幹事・北海道大学医学部第二内科　佐藤　竜雄
第62回例会

**東北地方会**　幹事・東北大学医学部山形内科
海藤　勇
第43回例会

**関東地方会**　事務所・東京都千代田区神田駿河台2の5　日本内科学会内
会費・甲種会員（演題提出医局）年額1,500円, 乙種会員（例会通知を受ける会員）年額 200円
第128回例会・昭和36年4月15日
於　日本医師会館講堂
幹　事　国立東京第一病院内科　小山　善之

**信越地方会**　事務所・信州大学医学部松岡内科
（昭和35年9月1日より36年8月31日）
第28回例会

**北陸地方会**　会費・年額金 100円, 会員・石川・福井・富山縣下在住医師
第30回例会　幹事・金沢大学医学部第二内科
村上　元孝

**東海地方会**　事務所・名古屋大学医学部山田内科
幹事・山田内科　小　林　快　三
会費・年額 100円　第62回例会

**近畿地方会**　事務所・大阪大学医学部吉田内科
第44回例会

**中國四國地方会**　幹事・岡山大学医学部平木内科
大　藤　　真　会費・年額金 150円
第16回例会

**九州地方会**　事務所・九大第一内科　幹事　木村光雄
第66回例会　4月, 熊本

---

訂　正　　昭和36年度本会総会観光案内について 2月号巻頭に綴込んだ黄色紙に印刷された　　2.　道内観光コース御案内のCコース中に誤植がありますので下記(解散日)の通りに訂正いたしますから御了承願います

C　コース　阿寒国立公園空の観光　1泊2日(旅館1泊)北日本航空機利用　費用概算 10,800円
札幌(7/2.7/4.7/6　7.10発)══╪══女満別……バス……美幌峠……和琴半島……川湯温泉（休憩中食)……硫黄山……摩周湖探勝……弟子屈……阿寒湖畔(1泊)……湖上回遊……湖畔……釧路══╪══札幌　（7月3日・7月5日・7月7日　17.00着　解散）

## 会　告

**訂　正**

**昭和36年度本会総会観光案内について**

2月号巻頭に綴込んだ黄色紙に印刷された **2. 道内観光コース御案内のCコース**，中に誤植がありますので下記（解散日）の通り訂正いたしますから御了承願います。

Cコース　阿寒国立公園空の観光　1泊2日（旅館1泊）北日本航空機利用　費用概算10,800円

札幌(7/2.7/4.7/6 7.10発)══╪══女満別……バス……美幌峠……和琴半島……川湯温泉(休憩中食)……硫黄山……摩周湖探勝……弟子屈……阿寒湖畔（1泊）〜湖上回遊〜湖畔……

釧路══╪══札幌（**7月3日・7月5日・7月7日　17.00着　解散**）

〔昭和36年3月10日号会告〕

# 諸種学術研究奨励金について

学術研究を奨励する目的を以て奨励金を交付する各種団体がありますが，本会に該要項が到着して之を誌上に発表することになると諸種申請書が期日に間に合わぬ場合が多々ありますので，参考のために毎年行なわれる要項を抄記し，特に締切期日――確定ではないが毎年の例を参照したもの――を掲載して御覧に供しますから，早目に該当団体に申込んで正式な書式，注意事項等を取寄せ御応募せられることをおすゝめ致します．

---

**ガン研究奨励金**

○　提供者　日本対ガン協会・東京都千代田区有楽町2の3朝日新聞社内

○　申請締切期日　**1月31日**

○　要項　①　ガンの原因解明と治療対策を促進するため基礎臨床の各部門で，ガンと取組む有能な研究診断および治療要員の充実を図ることを目的とする．②　応募部門（研修部門）診断および治療，臨床病理，公衆衛生，基礎的研究．③　理科系の大学院学生，副手等で無給もしくは定給月額1万円以下のもの．受給者は10名内外．④　支給期間は2ヵ年を原則．⑤　支給額は1人月額15,000円～20,000円．⑥　応募手続は規定用紙に記入のこと．用紙の請求は前記「ガン研究奨励金」係宛8円切手同封すること．

**朝日科学賞**

○　提供者　朝日新聞社・東京都千代田区有楽町2の3

○　申請締切期日　**3月31日**

○　要項　①　わが国自然科学の基礎的研究の振興とその応用の促進に資するため，奨励金を贈り新日本の興隆進展を期し，その候補業績を募集する．②　用紙，応募要項は前記朝日科学奨励金係に請求下さい．

**藤原賞**

○　提供者　藤原科学財団・東京都中央区銀座4の3王子製紙ビル内

○　推薦要項締切日　**3月15日**

○　要項　①　わが国科学技術の発展に卓越する貢献をした方に贈呈する．②　藤原賞選考委員長　茅　誠司．③　第1回はジベリンの研究に賞状，賞牌及び副賞500万円を贈呈した．今回は第2回の公募中．④　推薦対象となるものは広い意味の科学技術であつて医学，農学等は勿論ふくまれる．⑤　詳細は同上財団に御問合せのこと．

**保健文化賞**

○　提供者　第一生命保険相互会社・東京都有楽町1の9

○　申請締切期日　**6月20日**

**毎日学術奨励金**

○　提供者　毎日新聞社・東京都千代田区有楽町1の11

○　申請締切期日　**7月31日**

○　要項　①　奨励金は人文科学，自然科学の両部門にわたつて日本の学界として誇るに足る重要研究で研究が近づきつゝあるもの，或は研究を完成したが費用の不足その他の都合で世に現われないでいるもの等の中から選んで贈呈する．②　選考は日本学術研究会議の研究費委員会にて行う．③　規定用紙の請求は同上「毎日学術奨励金係」宛に申込むこと．

**偕成学術奨励金**

○　提供者　財団法人偕成会・東京都千代田区丸の内1の4日興証券株式会社内

○　申請締切期日　**7月31日**

○　要項　①　この奨励金は学界において重要と認められる研究のうち，費用不足その他の事由で完成もしくは発表に支障を来たしているものに支給する．②　選考は日本学術会議に委嘱する．③　申請書用紙は偕成会所定の用紙を使用すること．

**ワックスマン財団研究助成金**

○　提供者　日本ワックスマン財団・東京都新宿区大京町30の8

○　申請締切　**9月15日**（申請用紙請求申込締切は6月25日）

○　要項　①　我国の微生物学及び医学（基礎部門だけ）に関する研究の援助，奨励を目的とする．②　この助成金は実際に研究に従事する研究者に直接与えられる．③　希望者は申請書用紙一通につき8円切手同封の上申込むこと．

**ワックスマン賞**

○　提供者　日本ワックスマン財団

○　優れた研究業績を果された方に対しては賞状及び副賞100万円を贈呈する（学会長の推薦，1,000字程度の抄録を附して推薦理由書提出のこと）．

**朝日賞**

○　提供者　朝日新聞社

○　申込期日　**10月20日**

○　要項　①　学術，科学技術，芸術分野で優れた業績をあげた個人若くは団体．但同一業績につき他の著名な賞，または以前朝日賞を受けたものを除く．③　規定用紙は東京都千代田区有楽町2の3朝日新聞社朝日賞係に請求のこと．

# 脳卒中後遺症

心筋不全などに　**社保 適用領域 拡大**

進行性筋萎縮変性疾患、筋無力症、小児麻痺後の仮性麻痺など…従来の適応領域のほかに

★「トリノシン注射液」の主剤ATPは、生体内にある高エネルギー燐酸化合物の代表的物質で、最近、臨床的応用方面で非常に興味の持たれている新剤です。

★その用途は、糖代謝をはじめ、蛋白質・脂肪・核酸、その他の生化学的物質の分解と合成に重要な役割を果すほか、脳代謝の促進、脳循環の改善など、多方面にわたっております。

★特に、進行性の筋萎縮変性疾患の、筋力及び病状の改善に対する効果は誠に見るべきものがあり、その他、脊髄性小児麻痺後の仮性麻痺、脳卒中後遺症、心筋不全などに対する効果が注目されています。

〔適　応　症〕

下記諸疾患における筋力及び麻痺症状その他の病状の改善

1. 諸種の進行性筋萎縮変性疾患（脊髄性進行性筋萎縮症・末梢神経性進行性筋萎縮症・進行性筋ジストロフィー・筋萎縮性側索硬化症）並びに筋無力症
2. 急性灰白髄炎
3. 心不全症、狭心症、心筋梗塞心筋炎、心筋症、冠状動脈硬化症、本態性高血圧症
4. 脳卒中後遺症、脳軟化症、脳動脈硬化症

## ATP製剤

# トリノシン注

薬価基準名　アデノシン三燐酸ナトリウム注射液

〔包装〕10mg・20mg 各 10管　50管

山之内製薬発売・東亜栄養製造

## 原　著

# 心膜炎に関する臨床的ならびに実験的研究
## ― 特に心電図を中心として ―

日本大学医学部大島内科学教室（指導：　大島研三教授）
佐　々　木　　茂

# CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PERICARDITIS WITH CHIEF EMPHASIS ON THE ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES

BY

Sigeru Sasaki
The Oshima Clinic, Nihon University (Prof. : K. Oshima).

**梗概**　目的；心膜炎の心電図所見と循環諸相，心筋代謝および病理組織学的所見との関連を知るために臨床ならびに実験的研究をおこなつた．方法；臨床症例の心電図を分析し，一方犬において以下の各群に分けて心膜炎を作り冠カテーテル法による諸検査を行ない，かつ組織学的に検討した．成績；12例の臨床の心電図上の主な変化はＳＴ-Ｔの上昇ないし下降である．実験的心膜炎群においては，開胸のみの群と生理的食塩水注入群においては心電図，組織学的にも特別な変化はみとめられなかつた．タルク・ブイヨン群および溶連菌群においては定型的なＳＴ-Ｔの上昇ないし下降をしめし病理組織学的にも心外膜の炎症像をみとめた．これらの群においては乳酸較差，K較差の減少，焦性ブドウ酸較差の減少傾向をしめした．以上のことから病理組織学的に心外膜における変化と心電図，心筋代謝所見とが相関するようにみとめられた．

### I　緒　論

日常の臨床上われわれは心電図所見における ST-T の上昇，または低下，あるいは低電位差を示し，いわゆる心膜炎の心電図を呈する症例にしばしば遭遇する．

心膜炎とは心膜の限局性あるいは汎発性炎症性疾患であつて，その原因としてリウマチが最も多くみられ，次いで結核，肺炎，各種化膿菌感染症，尿毒症，および心筋硬塞の場合にみられるが，さらに流行性感冒，百日咳，上気道炎，麻疹，猩紅熱，扁桃腺炎，髄膜炎，耳下腺炎，腸チフス，壊血病，紅斑性狼瘡，コレラ，天然痘，淋疾，および外傷等も原因となることがある．

以上の諸疾患の際にみられる心膜炎は滲出液が心膜腔内に貯留してくる滲出性心膜炎の形としてあらわれてくるものと，その初期においては滲出性心膜炎であつても経過中には収縮性心膜炎（線維性心膜炎）の形が強くあらわれてくる二つの形にわけられる．このうちで滲出性心膜炎の心電図は低電位差をきたすものであつて，心電図所見のくわしい観察には不適当である．

それゆえに著者は収縮性心膜炎の心電図をとくにとりあげて報告するものである．

近年外科方面においても，心・脈管系手術の急激な発展とそれに伴なう機能的，形態学的ならびに診断学的な進歩とによつて収縮性心膜炎に対しての関心が非常に高まつてきており，これに関する業績は内外において数多く報告されている．しかしながら，実験的研究は臨床方面の研究にくらべて非常に少なく，欧米においては Isaacs, Carter, Haller および Persous 等によつて報告され，本邦においてはわずかに緒方，皆川等の報告があ

る．これらの報告の多くは部分的にまたは全面的収縮性心膜炎を作成し，これらについて血液動態上の変化を追究しているもので，ことに緒方等[1)～5)]は肝機能，静脈圧，心内圧曲線，心拍出量，心電図，キモグラフ，心電図と心筋組織像との関係等について，皆川[6)]等は心膜剝離術中の血液動態上の変化，ことに静脈圧について記載している．

この他に外科方面においては，Beck, Thompson, Horken および麻田，和田等によつて冠不全の治療法として癒着性心膜炎を作り，心筋表面の炎症による冠状動脈相互の吻合を促すことを企図し，これを臨床的に実施している．

しかし，この冠不全に対する心膜炎の業績は別として多くの癒着性心膜炎に関する報告は，前にのべた観点から心膜剝離手術を心臓のどの部分で行なつたらよいかということに目的がおかれているものである．

著者は癒着性心膜炎における心電図所見が何によつておこるかをみるために，臨床症例の心電図を観察するとともに，犬における実験的心膜炎を作成し，とくにその心電図所見と循環諸相，心筋代謝および病理組織学的所見との関連について研究し，新しい知見を得たのでここに報告する．

## II　臨床症例

著者が最近当内科外来および入院患者中から臨床上心膜炎と診断した症例は総計12例である．その詳細は第１表に示すように結核性心膜炎７例，リウマチ性心膜炎５例で，その心電図上の特徴は ST-T の上昇ならびに低下である．

著者は癒着性心膜炎の診断にあたり心電図所見はもちろんであるが，詳しい臨床的観察ならびに諸査検を行なつて決定したもので，とくに胸部レントゲン写真所見（２メートル矢状方向）キモグラフおよび透視を参考にしたものである．

このうちでも第１例は仮性肝硬変（Pick 氏病）の所見をしめし，実際に外科側に依頼して開胸し，これを確かめ得た症例であり，ここに病歴ならびに諸検査成績を簡単に記載する．

第　1　表

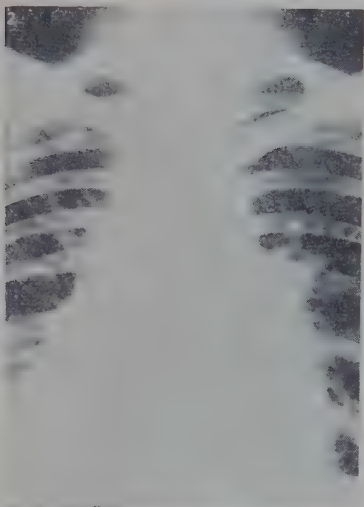
| 症例番号 | 氏名 | 性 | 年令 | 病名 | ECG ST | ECG T |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | K.T. | ♀ | 29 | 結核性心膜炎 | ↑ | ↓ |
| 2 | S.T. | 〃 | 25 | リウマチ性心膜炎 | ↑ | ↓ |
| 3 | T.S. | ♂ | 19 | 結核性心膜炎 | ↑ | ↓ |
| 4 | Y.K. | ♀ | 26 | リウマチ性心膜炎 | ↑ | ↓ |
| 5 | H.A. | ♂ | 43 | 結核性心膜炎 | ↑ | ― |
| 6 | S.S. | 〃 | 28 | 〃 | ↑ | ↓ |
| 7 | H.F. | ♀ | 30 | リウマチ性心膜炎 | ↑ | ― |
| 8 | M.K. | 〃 | 14 | 〃 | ↑ | ↓ |
| 9 | S.U. | ♂ | 38 | 結核性心膜炎 | ↑ | ― |
| 10 | M.H. | ♀ | 33 | リウマチ性心膜炎 | ↑ | ↓ |
| 11 | I.Y. | ♂ | 47 | 結核性心膜炎 | ↑ | ― |
| 12 | S.Y. | ♀ | 27 | 〃 | ↑ | ― |

本例は29才，女性で昭和27年５月38～39°Cの弛張熱が持続し，肋膜炎の診断のもとに某病院へ約１年間入院し化学療法を受け，昭和28年４月軽快退院したものであるが，退院後も季肋部圧迫感を伴なう腹部の膨満感と下肢の浮腫を伴ない，再び精査のため当内科へ入院したものである．

入院時所見；　呼吸は平静で胸腹型，胸廓尋常，異常拍動，Broadbent の徴候は認められないが，腹部の膨満と肝を４横指觸知し軽度の腹水が認められた．心音は純であるが弱く，そのレントゲン写真所見は第１図，第２図に示すごとく明らかに癒着性心膜炎の所見を認め，透視所見でもこれを確かめ得た．肝機能は検査所見上ＢＳＰ45分で14%を示し，その他の検査所見でも中等度の肝機能障害が認められた．心電図所見は第３図にみられるようにＳＴ-Ｔの上昇ならびに低下を示し，いわゆる心膜炎型を示している．これにたいしてジギタリス療法，肝庇護療法等を施行したが他覚的所見の改善が認められないので，同年６月19日手術のため東京女子医大榊原外科に入院した．

同年７月10日の手術所見では心膜は全体に肥厚

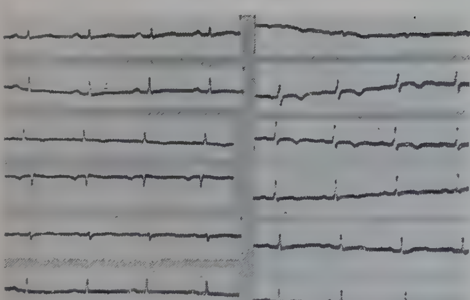
第　1　図



第　2　図

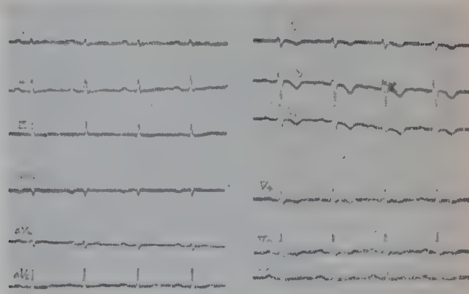


第　3　図

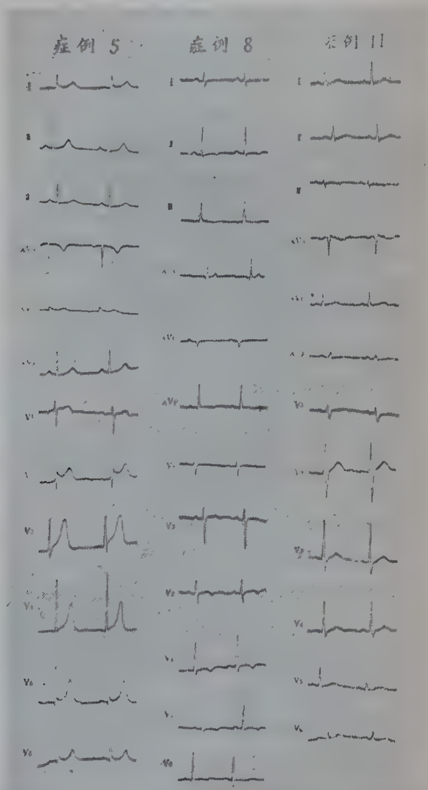


し，腑側，壁側の心膜は固着し心膜腔を認めず，さらに心筋に癒着し，その厚さは１～６㎜におよ

第　4　図



第　5　図




び軟骨硬を有し，組織学的には結核性で線維性に癒着肥厚し，ほとんど硝子化をおこし一部に古い結核病巣を認めた．両心室前面，および心房部の心膜の剝離切除により50日後に退院した．術後心

第2表　諸検査成績

| | 術　前 | 術　後 |
|---|---|---|
| 血　圧 | 110—72 | 128—60 |
| 静脈圧 | 220mm$H_2O$ | 120mm$H_2O$ |
| 循環時間 ロベリン法 | 16秒 | 13秒 |
| 動静脈血ガス量 | $O_2$ $CO_2$<br>A. 16.6 42.8<br>V. 4.0 45.9 | $O_2$ $CO_2$<br>A. 14.8 44.4<br>V. 10.8 47.9 |
| BSP | 14%/50′ | 5%/30′ |
| 血清蛋白分屑 | 全量 5.2g/dl<br>A/G 2.55/2.6 | 全量 6.3g/dl<br>A/G 4.9/1.4 |
| 腹　囲 | 73cm | 69cm |

電図所見は第4図に示すようにT波は陰性化しているが自覚的状症は著しく軽快し，第2表にみられるように他覚的所見も改善された．

本患者はその後当外来において経過観察中であるが，現在日常生活に特別の支障はないまでになつている．

その他の症例においても心電図上の変化は第5図にみられるように，多かれすくなかれ同様の所見がみられた．

### III　動物実験

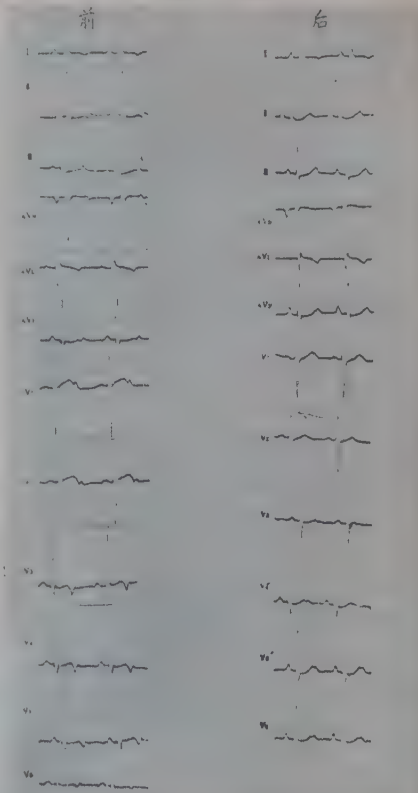
#### A　実験方法

体重12～18kgの正常成犬をもちい，ラボナールPro kg37mgの静注による麻酔を行ない，血液凝固阻止のためヘパリンソジウムを20mg注入し，レントゲン透視下に一側頸静脈よりF14のカテーテルを冠静脈洞へ挿入，血圧は大腿動脈より直接穿刺によりおのおのをエレクトロマノメータに接続して，カテーテル挿入終了後約15～30分放置して各部圧曲線の安定状態に達するをまち，仰臥位における心電図を撮影するとともに冠静脈圧，血圧を同時に記録した．

冠血流量の測定は冠静脈洞の流出量を直接メスシリンダーで測定するか，または Rotameter により測定した．

採血した試料については酸素，炭酸ガス容量は Van Slyke & Neill 氏法により，ブドウ糖は Somogyi 法，乳酸は Hydroquinone 比色法，焦性ブドウ酸は Dinitrophenyl-hydrazine 法，血

第　6　図



清ナトリウム，カリウム，カルシウムは焔光光度計により測定した．

採血終了後気管内にチューブを挿入し間歇的に陽圧酸素を送り，呼吸を維持しながら手術を行なった．

手術は第Ⅳ肋間の正中線に近い部分でできるだけ創傷範囲を小さく，かつ肋骨を切断することなく心膜を露出して，その心膜をミクリッツにより損傷することなくつかみ，次の心膜炎をつくる各種の物質を注射器にて心膜腔内に注入し閉胸した．

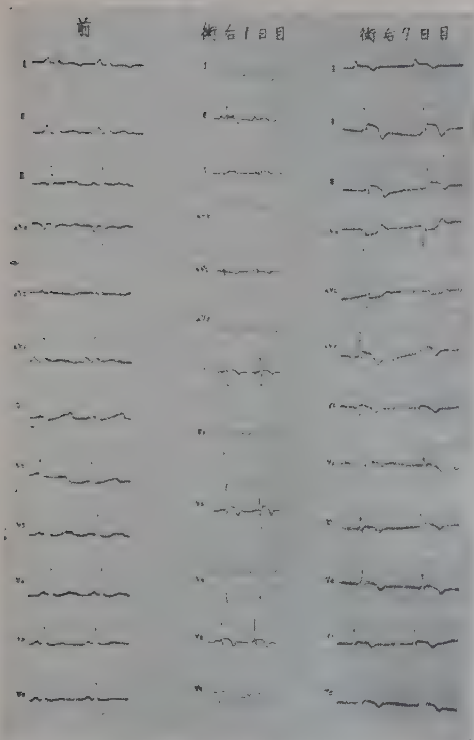
第Ⅰ群；　生理的食塩水注入群

生理的食塩水5～10ccを注入した．

第Ⅱ群；　タルク・ブイヨン注入群

タルク粉末を生理的食塩水に10%の割合で溶かした液 2.5～5ccとブイヨン 2.5～5ccをまぜて

第 7 図




注入した。

第Ⅲ群；　溶連菌注入群（Stereptococcuspyogenes A-29）

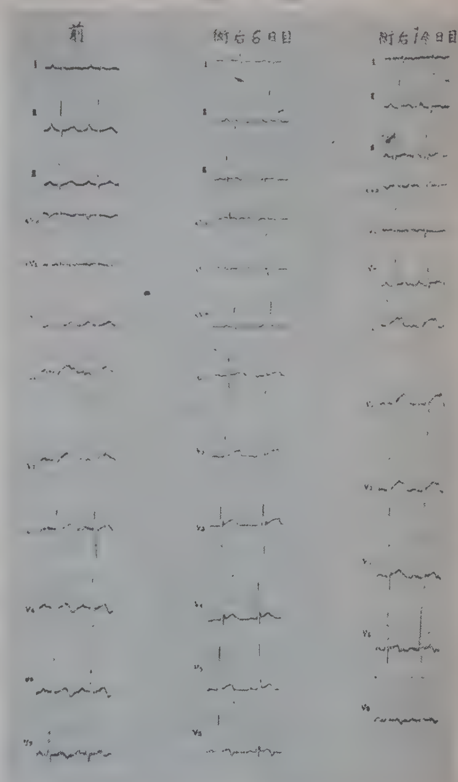
溶連菌 0.1～ 0.2cc（菌量計算により 1 cc 1 億 5 千万個）をブイヨン 5 ccにまぜて注入した．菌はその毒力が非常につよく量が多すぎると手術が非常に手ぎわよく行なわれても，敗血症をおこして死亡したものが多かつた．

第Ⅳ群；　対照として開胸のみを行なつた群

以上の 4 群の手術犬にたいして心電図は経過を追つて撮影し，心膜炎の発生の有無をしらべると同時に，心膜炎の発生の有無にかかわらず手術的侵襲の影響がまつたく消失したと思われる 7 ～10 日後に再び術前と同様に冠静脈カテーテル法を行ない，終了後剖検によつて組織学的に検討した．

なお手術犬は麻酔にたいして非常に弱いので充分に注意し，とくに追加麻酔には気をつけねばならなかつた。

第 8 図




B　実験成績

1.　心電図所見における変化

第Ⅰ群；　生理的食塩水注入群

この群においては，ただ 1 例のみ術後 4 日目に ST-T の上昇を示したが，他の犬においてはその変化はきわめて少なかつた（第 6 図）．

第Ⅱ群；　タルク・ブイヨン注入群

この群においては，術後 1 日目より S T の上昇と T 波の陰性化が著明となり，いわゆる心膜炎型の所見をあらわし，この変化が約 1 週ぐらい持続するものが，もつとも多くみられた（第 7 図）．

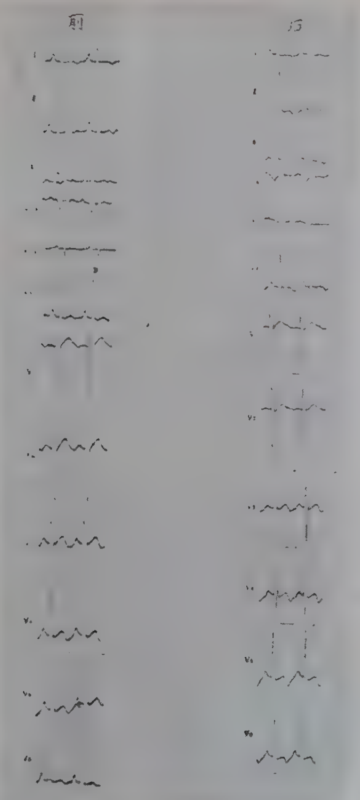
第Ⅲ群；　溶連菌注入群

この群においては術後 1 週間目ぐらいにおいて，明らかな心膜炎型の所見を示し，約 1 週間持

第 3 表

| Unit | W | T | Note | E.K.G.(II) | | H.R | Mean B.Pr | C.B.F | Mean S.Pr | C.R. | M.O.C. | M.O.A. | C.E.R.$O_2$ | ΔG | ΔL | ΔPy | ΔNa | ΔK | ΔCa |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ST | T | | | | | | | | | | | | | | |
| No. | Kg | Day | | | | /min | mmHg | cc/min | mmHg | mmHg/cc/min | cc/min | cc/min | | mg/dl | mg/dl | mg/dl | mEq/l | mEq/l | mEq/l |
| 37 | 14.1 | 前 | 対照犬 | ＝ | ⇑ | 156 | 119 | | | | | | 0.78 | | | | | | |
| | | 後 | | | | 181 | 68 | | | | | | 0.76 | | | | | | |
| 39 | 13.1 | 前 | 〃 | ＝ | ⇓ | | 134 | 45 | | | 5.48 | 8.87 | 0.71 | | +1.8 | 0.1 | 4.4 | 0.2 | 0.5 |
| | | 後 | | | | | 136 | 55 | | | 5.82 | 7.64 | 0.76 | | -0.6 | 0.3 | 0 | 0.02 | 0.05 |
| 11 | 13.9 | 前 | 生食水 | ⇓ | ⇑ | | | 12 | | | | | | | | | -0.4 | 0.48 | -0.49 |
| | | 後 | | | | | | 6 | | | | | | | | | -2.0 | 0.22 | 0.15 |
| 12 | 14.1 | 前 | 〃 | ⇓ | ⇑ | | | 24 | | | | | | | | | 1.4 | 0.2 | 0.4 |
| | | 後 | | | | | | 15 | | | | | | | | | 1.6 | -0.1 | 0.35 |
| 61 | 12.0 | 前 | 〃 | ＝ | ⇓ | 171 | 106 | 17 | 16 | 5.29 | 1.93 | 2.52 | 0.77 | -16 | -0.5 | 1.0 | | 0.1 | |
| | | 後 | | | | 184 | 95 | 11 | 9 | 7.82 | 0.86 | 1.16 | 0.74 | 36 | 11.9 | -0.3 | | 0.05 | |
| 22 | 14.0 | 前 | タルク・ブイヨン | ⇑ | ＝ | | | 14.1 | | | 2.48 | 3.54 | 0.70 | | | | 0.8 | 0.35 | -0.3 |
| | | 後 | | | | | | 18.0 | | | 1.95 | 3.27 | 0.6 | | | | 0 | 0.04 | -0.15 |
| 44 | 13.9 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇑ | 177 | 110 | 60 | 40 | 1.17 | 6.41 | 8.20 | 0.78 | | +1.0 | 0 | -1.0 | 0.2 | -0.2 |
| | | 後 | | | | 181 | 98 | 56 | 28 | 1.25 | 5.55 | 6.58 | 0.84 | | -6.6 | -0.8 | -0.1 | 0 | -0.2 |
| 45 | 17.0 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇓ | 146 | 140 | 57 | 27 | 1.98 | 10.88 | 12.85 | 0.85 | | | | | | |
| | | 後 | | | | 171 | 92 | 53 | 41 | 0.96 | 6.91 | 9.78 | 0.71 | | | | | | |
| 47 | 14.5 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇑ | 171 | 104 | 54 | 29 | 1.39 | 7.14 | 10.70 | 0.67 | | 1.0 | 0.32 | 1.8 | 0.1 | -0.6 |
| | | 後 | | | | 211 | 76 | 67 | 16 | 0.89 | 8.09 | 10.79 | 0.75 | | 3.5 | 0.8 | -0.4 | -0.08 | 0.1 |
| 52 | 12.7 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇓ | 133 | 53 | 51 | 16 | 0.73 | 6.62 | 11.75 | 0.56 | | | | | | |
| | | 後 | | | | 150 | 76 | 40 | 36 | 1.0 | 3.73 | 5.33 | 0.7 | | | | | | |
| 56 | 12.0 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇑ | | | 46 | | | 5.94 | 9.03 | 0.66 | -14.0 | 3.0 | 0.38 | 1.2 | 0.03 | |
| | | 後 | | | | | | 52 | | | 5.27 | 9.02 | 0.58 | 12.0 | 2.5 | -0.9 | -3.6 | 0 | |
| 62 | 15.1 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇑ | 160 | 86 | 27 | 22 | 2.37 | 3.84 | 4.94 | 0.78 | 8.0 | 5.7 | 0.6 | -3.6 | 0 | |
| | | 後 | | | | 131 | 55 | 23 | 17 | 1.65 | 3.01 | 3.31 | 0.91 | 2.0 | 8.9 | -0.8 | -3.6 | 0.42 | |
| 63 | 12.5 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇓ | 171 | 137 | 14 | 9 | 9.14 | 2.16 | 2.66 | 0.81 | 4.0 | 4.8 | 0.17 | 3.8 | 0.3 | |
| | | 後 | | | | 123 | 96 | 66 | 19 | 1.164 | 7.6 | 9.11 | 0.83 | 18.0 | -1.1 | 0.6 | -1.2 | 0.1 | |
| 13 | 14.2 | 前 | 菌 タルク・ブイヨン | ⇑ | ⇑ | | | | | | 4.23 | 5.85 | 0.724 | | | | | | |
| | | 後 | | | | | | | | | 2.10 | 3.107 | 0.676 | | | | | | |
| 42 | 17.0 | 前 | 菌ブイヨン | ⇓ | ⇓ | 211 | 113 | 35 | 43 | 2 | 5.02 | 6.48 | 0.77 | | | 0.74 | | | |
| | | 後 | | | | 200 | 72 | 45 | 25 | 1.04 | 5.52 | 6.66 | 0.83 | | | -0.11 | | | |
| 43 | 17.9 | 前 | 〃 | ＝ | ⇓ | | | | | | | | | | 9.8 | 0.8 | -1.4 | +0.4 | -0.3 |
| | | 後 | | | | | | | | | | | | | -1.5 | 0 | 0 | -0.12 | 0 |
| 46 | 15.4 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇓ | 200 | 72 | 11 | 6 | 6.91 | 1.73 | 2.15 | 0.81 | | 10.2 | -1.0 | 0.2 | -0.05 | 0.2 |
| | | 後 | | | | 140 | 61 | 82 | 25 | 0.44 | 5.77 | 8.01 | 0.72 | | 10.3 | 0.89 | 1.6 | -0.05 | 0.1 |
| 49 | 13.5 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇑ | 179 | 87 | 48 | 25 | 2.31 | 3.36 | 4.22 | 0.80 | -18 | | 0.26 | 1.0 | -0.02 | |
| | | 後 | | | | 160 | 78 | 90 | 29 | 0.52 | 4.16 | 5.91 | 0.7 | 6 | | -0.6 | -0.6 | 0.2 | |
| 51 | 15.7 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇑ | 138 | 136 | 25 | 37 | 3.96 | 4.0 | 5.29 | 0.76 | 1.0 | 9.0 | -0.31 | -0.4 | 0.08 | |
| | | 後 | | | | 171 | 115 | 36 | 12 | 2.81 | 2.63 | 3.72 | 0.71 | 0 | 3.0 | 0 | 0 | 0.01 | |
| 57 | 13.0 | 前 | 〃 | ⇑ | ⇓ | 171 | 104 | 30 | 29 | 2.5 | 3.31 | 4.56 | 0.73 | -8.0 | 9.2 | 0.74 | -1.6 | -0.05 | |
| | | 後 | | | | 154 | 93 | 38 | 19 | 1.95 | 7.21 | 8.35 | 0.86 | -4.0 | 0.3 | 0.4 | -5.0 | 0.05 | |

第 9 図




続し，漸次回復するものが多くみられた（第8図）.

第Ⅳ群；　対照として開胸のみをおこなつた群

この群においては，術後特別な変化は認められなかつた（第9図）.

2.　循環諸相ならびに心筋代謝

a.　体循環諸相（第3表，第10図）

（1）平均血圧（Mean, B. pr.）

14例中1例上昇，1例わずかに上昇しているが，他の12例は下降した．心電図の ST-T の変化とは一定の関係はみられなかつた．

（2）心拍数（H.R.）

13例中6例は増加し，他の7例は減少し，増減まちまちで，心電図の ST-T の変化とは一定の関係はみられなかつた．

b.　冠循環諸相（第3表，第10図）

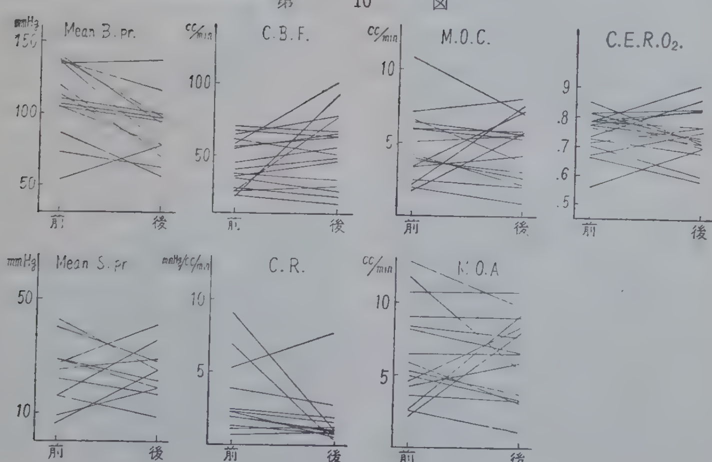
（1）冠血流量（C.B.F.）

18例中術後増大したもの10例，そのうち著明なもの3例（このうち2例は術前のカテーテルがつまつていたものと思われる）減少したもの8例であつた．心電図の ST-T の変化とは一定の関係はみられなかつた．

（2）平均冠静脈圧（Mean. S. pr.）

12例中術後上昇しもたの5例，下降したもの7例で増減まちまちであつた．これも心電図の ST-

第　10　図



T の変化とは特別の関係はみられなかつた．

（3）冠血管抵抗（C.R.）

12例中術後増加したもの3例，減少したもの9例で，そのうち2例は著明に減少している．これも心電図の ST-T の変化とは一定の係関はみられなかつた．

（4）心筋酸素消費量（M.O.C.）・心筋酸素供給量（M.O.A.）・心筋酸素摂取率（C.E.R.$O_2$）．

心筋ガス代謝においては増減まちまちで，心電図の ST-T の変化とは一定の関係が認められなかつた．

c. 心筋糖質代謝の変化（第3表，第11図）

（1）冠動静脈血ブドウ糖較差（$\Delta$G）および摂取率

6例中3例はすでに術前に心筋よりの遊出がみられるが，これは測定誤差であろう．他の3例は1例増加，1例は減少，残り1例は誤差範囲内の減少を示し，増減まちまちで，心電図の ST-T の変化とは一定の関係が認められなかつた．

（2）冠動静脈血乳酸較差（$\Delta$L）および摂取率

11例中術後較差が増加したもの2例（このうち1例は術前において心筋より遊出がみられ，測定誤差であろう）．測定誤差範囲内の変動を示したもの1例，他の8例は減少ないし負を示した．

以上の成績と心電図の ST-T の変化との関係をみると，ST-T が上昇しているもの，すなわち心膜炎型を示したものが11例中8例あり，うち1例が増加，1例は測定誤差範囲内の変動を示し，他の6例は減少ないし負を示したものであつた．すなわちこれらの群においては冠動静脈血乳酸較差の術前平均5.67mg/dl より術後平均1.27mg/dl と平均 4.4mg/dl の減少がみられ，2例には心筋よりの遊出がみとめられた．

摂取率は術前平均 15.95%，術後平均4.23%，すなわち平均 11.72%の減少が認められた．

以上の成績から乳酸代謝は心膜炎の形成とやや一定の関係が認められた．

（3）冠動静脈血焦性ブドウ酸較差（$\Delta$Py）および摂取率

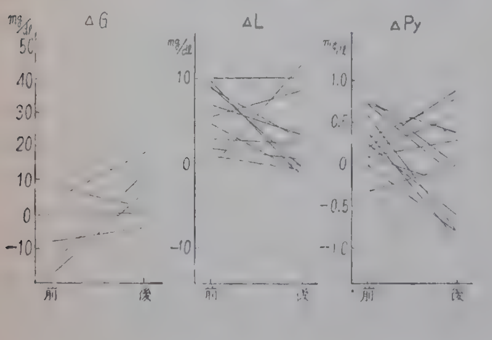
13例中1例は術前においてすでに心筋よりの遊出が認められたがこれは測定誤差であろう．4例は術後増加を示し，のこり8例は減少ないし負を示した．

心電図の ST-T の変化との関係をみると，ST の上昇しているもの，すなわち心膜炎形成を示した例は9例で（このうち1例は術前に心筋より遊出されたものと認められるもので本例は除外す），術後較差の増加したものは3例で，他の5例は減少ないし負を示した．すなわち冠動静脈血焦性ブドウ酸較差の術前平均 0.4mg/dl より，術後平均 −0.54mg/dl と平均0.94mg/dl の減少を示し，うち4例は心筋よりの遊出が認められた．

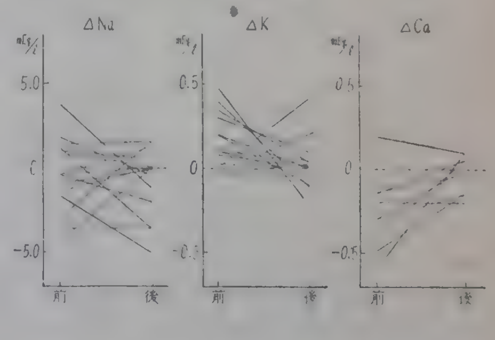
摂取率は術前平均19.4%，術後平均−23.64% と平均 43.04%の減少が認められた．これより心膜炎の形成とやや一定の関係が認められた．

d. 心筋電解質代謝の変化（第3表，第12図）

第 11 図




第 12 図



（1）冠動静脈血カリウム較差（$\Delta$K）

15例中3例は術後増加し，1例は不変，他の11例は摂取減少ないし負を示した。

心電図の ST-T の変化との関係についてみると，ST の上昇しているものは10例，うち術後較差の増加したものは3例，不変は1例であるが，この4例は術前において零または負の成績をしめしたもので，このことはすでに心筋よりの遊出が考えられるもので，これについては，測定誤差あるいは麻酔，カテーテル挿入の影響等が関連しているであろうと思われる．他はすべて摂取減少ないし負を示し，心筋よりの遊出が認められた．すなわち冠動静脈血カリウム較差は術前平均0.18 mEq/$l$，術後平均0.01mEq/$l$ と平均0.17mEq/$l$ の減少が認められた．これよりカリウム代謝は心膜炎の形成とやや一定の関係が認められた．

（2）冠動静脈血ナトリウム較差（$\Delta$ Na）

術前より心筋から遊出しているものが多く，増減まちまちで，又心電図の ST-T の変化とも一定の関係はみられなかつた．

（3）冠動静脈血カルシウム較差（$\Delta$ Ca）

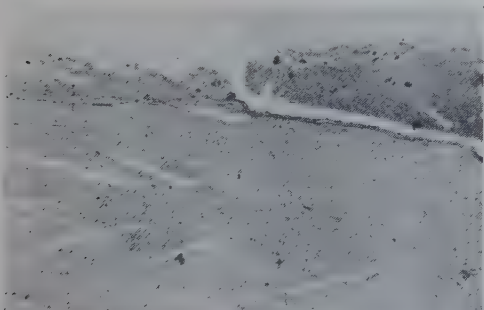
9例中8例まですでに術前より心筋からの遊出が認められ，心電図の ST-T の変化とも一定の関係は認められなかつた．

3.　病理組織学的所見

第Ⅰ群；　生理的食塩水注入群（第13図）

この群においては，肉眼的にも心膜は滑沢で，Fibrin の析出，心膜の癒着等は認められなかつた．すなわち本群においては組織学的にも特に炎症性変化は認められなかつた．

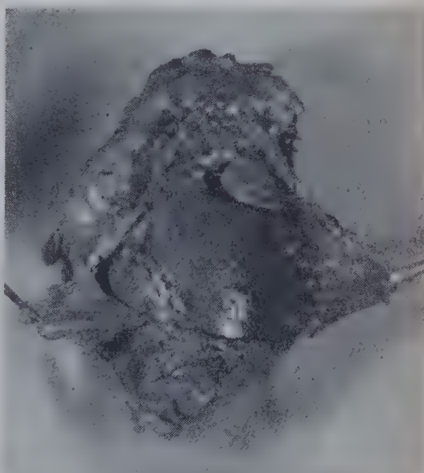
第 13 図



第Ⅱ群；　タルク・ブイヨン注入群（第14図，第15図）

本群においては，肉眼的には心外膜全面と心のう内面全面との線維性癒着を認め心膜腔は完全に閉鎖されており，いわゆる Synechia pericardii の状態を示していた．組織学的所見では，心膜はどの部分をみても線維性の癒着があり，その癒着内部に心膜の Endothel が増殖して多数の不規則な管腔形成が認められる．少数ではあるが好中球，大および小円形細胞の滲潤が同時に共存している．心筋層では心膜に隣接したところにわずかに組織学的に認められる程度の線維化巣がみら

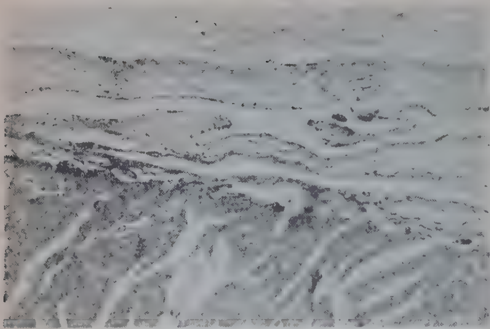
第 14 図



第 15 図



第 16 図



れ，ごく少数の小円形細胞がその中に存在する．しかし心筋内部の変化は認められなかつた．

第Ⅲ群；　溶連菌注入群（第16図）

本群においては，肉眼的には心外膜面は粗造性を示し，中等量の Fibrin の析出がみられる漿液性線維素性心外膜炎の所見を示していた．組織学的所見では一部の心膜の表面に少量の Fibrin の析出がみられる．なお心膜の一部に円形細胞の小浸潤巣がみられたが，好中球の関与はない．心筋層にはとくにとりあげるべき病変はみとめられなかつた．

## Ⅳ 考 案

心膜炎における心電図上の変化は多くの人により ST-T の異常を指適されている．このうちで Holzmann 等[7] はその経過にしたがつて四つの時期に分けている．すなわち第Ⅰ期はＳＴの上昇期，第Ⅱ期は ST-T の平低期，第Ⅲ期はＴの陰性化期，第Ⅳ期はＴの復元期，すなわち治癒期である．このほかに David H. Spodick[8] も同様のことをのべている．

また一方心膜炎における ST-T の変化と組織学的所見との関係については，従来次のようなことがいわれている．本症における炎症は心膜下の心筋表層に波及し急速に心外膜下筋層にひろがるので，一過性の心筋障害をおこすことである．それ故に心外膜下筋層の心筋硬塞と同様な心電図上の変化を示すが，心筋硬塞と異なる点は侵される範囲が広いこと，一過性であり，貫壁性にならない点である．すなわちほぼ全誘導においてSTの上昇をみるが，ⅠとⅢが鏡像を示すことがなく，ＱＲＳ群にもほとんど変化を認めず，異常Ｑ波の出現はみられない．また心膜炎のさいST上昇においては既在のＳ波は消失せず引つぱり上げられた形となり，Ｒ波とST上昇部との間に切れこみができるのに対し，心筋硬塞ではＳ波は消失してＲの下降脚からただちにST上昇部に移行し，すなわち high Junction を示す形のものがもつとも多い．また陰性Ｔの発達は心膜炎では上昇STがほぼ零線に復帰してからであるのにたいし，心筋硬塞ではSTが相当上昇している間にすでに発達することなどである．

また心膜炎においては低電位差を示すことがあるが，これは滲出性心膜炎においてはその滲出液が貯留するためであり，収縮性心膜炎においては心筋萎縮および変性の強いものにあらわれるようである．

著者も以上にのべたように臨床ならびに実験的心膜炎の心電図にこれらと同じような所見を認めた．

心電図の ST-T は分極説に心筋の Repolarization 再極のあらわれとされている．この再極におよぼす変化は心筋の器質的な変化によることはもちろんであるが，機能的にも心筋のガス代謝を含めて冠血流量が関連をもつことは確かであろう．

著者は前にのべたように心膜炎における ST-T の変化が心筋の器質的変化によるものか，または冠循環諸相がこれに関係するものかをしらべる目的で，動物実験により諸種の測定を行なつたのである．

冠循環を支配する機序はまだそれほど明らかになつていない．それは冠血流量がきわめて多くの因子によつて左右され，しかもそれらの因子がたがいに複雑に影響しあつているからである．これについて木村[9] 等は冠流入圧に関係をもつ大動脈圧，冠流出圧に関係のある右心内圧，および体循環ならびに冠循環を支配する自律神経の影響がたがいに有機的な関連をもつて保たれているとのべている．

この他に心拍出量，心拍数，血液の粘度等についてAlella, Eckenhoff, Katz, Gregg & Green, および Chambliss 等が新しい知見をのべているが，冠血流量ともつとも密接な関係をもつものは，血圧，アノキシア，心筋酸素摂取量，血管の太さおよび自律神経緊張等であろう．

このことを考慮して著者の実験的心膜炎における循環諸相および心筋ガス代謝の成績をみると，先にのべたように心拍数，冠血流量，平均冠静脈圧，冠血管抵抗，心筋ガス代謝については増減まちまちであつて，心電図の ST-T の変化との関係には一定の傾向が認められなかつた．

しかしながら冠循環と深い関係をもつ血圧については，一般に術後下降する傾向を示しており，この点については心膜炎そのものによるよりは，むしろ犬にたいする手術的な浸襲，測定時の麻酔の影響，術後の犬の一般的状態に左右される点がむしろ多いように思われる．

以上のべたように冠循環にたいして冠血流量の影響は重大であるが，これと相関連して考えなければならないことは，心筋の代謝ということであろう．ことに最近心筋のガス代謝については勿論であるが，このほかに糖質代謝についても注目すべき業績があげられている．

これについての研究は Bing[10)11)], Goodale[12)], 小林等[13)]の研究発表あり．なかでも小林等[14)]は冠静脈カテーテル法による正常心と機能不全心とについて安静時の代謝を比較している．

機能正常心におけるブドウ糖代謝について Bing[10)] は，糖の利用および動脈血・冠静脈血ブドウ糖較差は動脈血濃度80mg/dl 以上では動脈血濃度の函数であるといい，80mg/dl 以下の低濃度では較差は4 mg/dl 以下であり，動脈血濃度の上昇とともに増加し，110mg/dl 以上になると較差は最大値に達するものであるとのべている．小林等の実験でもブドウ糖は Hagedorn 法，Somogyi 法いずれでも動脈血濃度80mg/dl 以上で心筋に摂取されるが，その摂取と動脈血濃度とは一定の関係は認めがたく，Bing[11)] の結果と大略似た所見であるとしている．

乳酸代謝については，Bing[11)] 等は乳酸摂取は動脈血濃度の函数であるとのべているが，小林等[15)]は一定の関係をもつとのべている．なお Goodale 等[16)]は犬の冠静脈カテーテル法により，小林等と多少異なり直線的関係であるとのべている．

焦性ブドウ酸については，Bing は焦性ブドウ酸の利用をみとめたが，小林等[15)]はさらに焦性ブドウ酸較差と動脈血濃度 0.453mg/dl 以上においては，較差は直線的に増加するとのべ，他方 Goodale, 細野等も同様な成績を報告している．

また一方機能不全心例については当然代謝面については高送血性のものと，低送血性のものと二つに分けて考えるべきであろう．

高送血量性心疾患のさいには，基質の酸化または高エネルギー燐酸結合をつくるための酵素過程の障害であるといわれる．

心筋のブドウ糖代謝は小林等によると動脈血濃度の低い所で比較的較差が大きい傾向を示すが，正常心との間に推計学的な差を認めがたいが，これに反して乳酸および焦性ブドウ酸の場合には健常群と有意の差を示したとのべていることから，糖質代謝には，明らかに障害が認められる．

低送血量性心疾患の場合には高エネルギー燐酸結合から心筋エネルギーへの転化障害ないしは筋収縮自体の障害であると考えられている．うつ血性心不全心において，乳酸摂取の減少[17)18)]と乳酸の遊出とを認めたが，Bing 等[19)]はこれにたいして，病心，健心に推計学的な差を認めなかつたとのべ，ついで Goodal等[12)]は心不全の3例につき観察し，健常群と乳酸代謝に差のないことを報告した．しかし小林等の成績はブドウ糖に関しては健常心と心不全例との間に有意の差は認めがたいが，乳酸および焦性ブドウ酸については Bing の成績とかなり異なり判然とした異常を認めている．

また糖質代謝と心電図との関係については，伊藤[20)]はブドウ糖代謝と心電図の各棘波とについて

は特に認むべき関係はなく，乳酸および焦性ブドウ酸代謝と各棘波との関係はＱＲＳの巾・高さには密接な関係は認められず，ST-T 異常の強いものほど，これら２物質の代謝障害が高度になる傾向がうかがえるとのべている．

著者の心膜炎作成犬の心筋糖質代謝はすでにのべたように，ブドウ糖較差は増減まちまちで，心電図所見の ST-T の変化とは一定の関係が認められなかつたが，これに反して乳酸は心膜炎成功例８例中６例に乳酸較差の減少がみられ，うち２例に心筋よりの乳酸の遊出が認められた．焦性ブドウ酸は心膜炎成功例中測定誤差があると思われる１例を除き，他の５例に焦性ブドウ酸較差の減少がみられ，うち４例に心筋よりの焦性ブドウ酸の遊出が認められた．このことは心膜炎犬においては明らかに糖質代謝障害が認められ，小林等の中・重症心不全時の成績と類似の結果をえた．この点に関して心膜炎そのものの変化によることのほかに，術後の一般状態および心臓の侵襲の有無ということも，ある程度関係をもつように思われる．

電解質代謝については，心電図の波型に関係する主なものはＫおよび Ca であり，その血中濃度と心電図との関係については，内外においてもかなり多くの業績があるが，心筋の電解質代謝と心電図との関係についての報告は極めて少なく，とくに心膜炎に関する報告はない．

著者の実験において心膜炎の形成と Na, Ca との間には一定の傾向が認められなかつた．Ｋは心膜炎形成犬においては冠動静脈血カリウム較差は減少ないし負を示し， ST-T の変化とやや一定の傾向を認めた．

以上のことから心膜炎の心電図上の変化は臨床的にも実験的にも Holzmann 等のいうように，ST-T の上昇ならびに低下が特異な点であるといえる．

犬の実験的心膜炎における体・冠循環諸相および心筋代謝所見については，手術の侵襲，術後の一般状態，測定時の麻酔の影響に左右される点が少なくないが，しかしながら心膜炎形成犬にては，乳酸較差，焦性ブドウ酸較差およびＫ較差は減少ないし負を示した．

以上の変化は病理組織学的に心筋内の変化にくらべて，心外膜の変化が著しいタルク・ブイヨン注入心膜炎群に著明であつた．これより心外膜面における変化がこれらと相関があるように推論されるのである．

## V 結論

心膜炎の心電図所見と循環諸相，心筋代謝および病理組織学的所見との関連についての研究は極めて少ないので，著者はこの関連を知るために臨床ならびに実験的研究を行なつた．

臨床症例12例の心電図の分析を行なう一方，犬において生理的食塩水注入群，タルク・ブイヨン注入群，溶連菌注入群，開胸のみの群の各群に分けて心膜炎をつくり，冠静脈カテーテル法により循環諸相，心筋代謝を測定し，かつ病理組織学的に検討した．

（１）12例の臨床症例の心電図の主な変化は ST-T の上昇ないし下降であつた．

（２）実験的心膜炎群においては，生理的食塩水注入群と開胸のみの群においては，心電図所見にも，組織学的にも特別な変化は認められなかつた．それに反して，タルク・ブイヨン注入群と溶連菌注入群においては，典型的な心膜炎の心電図所見の ST-T の上昇ないし下降を示し，病理組織学的にも心外膜の炎症像を認めた．

（３）心拍数，冠血流量，冠静脈圧，冠血管抵抗，心筋ガス代謝，ブドウ糖代謝，ナトリウム，カルシウム心筋代謝は心膜炎の形成と一定の傾向は認められなかつた．

（４）乳酸心筋代謝，焦性ブドウ酸心筋代謝，カリウム心筋代謝所見は心膜炎形成群（タルク・ブイヨン注入群，溶連菌注入群）の心電図所見，すなわち ST-T の変化と一定の傾向が認められた．すなわち乳酸・焦性ブドウ酸・カリウム較差の減少ないし負の傾向が認められた．

以上の点から心膜炎における心電図上の変化は

病理組織学的に心外膜における変化の著しいものに強く，かつ心外膜における変化と心筋代謝所見と相関するようにみとめられた．

（本論文の要旨は第24回日本循環器学会総会において発表した）．

## 文　献

1）緒方武，他：慢性癒着性心のう炎について，胸部外科，8：1，27（昭和30年1月）．—2）緒方武，他：実験的収縮性心膜炎の研究，胸部外科，10：2，71（昭和32年3月）．—3）緒方武：実験的心のう炎における心内圧曲線に就いて，日胸外会誌，4：6，540(昭和31年4月)．—4）中司延司：実験的収縮性心膜炎における心拍出量に就いて，日胸外会誌，5：4，431（昭和32年4月）．—5）毛受武重：実験的収縮性心膜炎に於ける肝機能並びに静脈圧について，日胸外会誌，5：4，432（昭和32年4月）．—6）皆川健次：収縮性心膜炎に関する臨床的並に実験的研究，日胸外会誌，4：1，30（昭和30年11月）．—7）Holzmann, M.: Elektro Kardiographische Befande hei Perikarditis. Zeitsche. f. Klin. Med. 128, 731 (1935). —8) David H. Spodick, M.D.: Acute Pericarditis. New York and London (1959). —9）木林栄一：冠流血量の増減とそれに影響する諸因子，綜合臨床，7：2（昭和33年2月）．—10）Bing, R.J.: Circulation, 12：635, 1955. —11）Bing, R.J. et al.: Am. J. Med., 15：284, 1953. —12）Goodale, W.T., Olson, R.E. & Hackel: Fed. Proc., 9：49, 1950. —13）美甘，小林（太），他：日本循環器学誌，17：239, 1953. 美甘，小林（太），他：日本循環器学誌，18：98, 1954. 美甘，小林（太）他：日本循環器学誌，19：155, 1955. 小林（太），伊藤（良），中西：第20回日本循環器学会発表，昭和31年3月．—14）小林太刀夫，他：心機能と糖質代謝，最近医学，15：2（昭和35年2月）．—15）露木：日内会誌，46：265 (1957). —16）Goodale, W.T. & Hackel, D.B.: Circulation Research, 1：509 (1953). —17) Gottdenker, F. & Rothberger, C.J.: Arch. f. d. Ges. Physiol., 237：59, (1937). —18) Mel'nikova, V.F.: Bull Eksper. Biol. Med., 13：47, (1942). —19）Bing, R.J. et al.: Am. Heart J., 28：1 (1949). —20）伊藤良雄：心筋代謝異常と心電図，綜合臨床，8：10，201（昭和34年10月）．

---

# 放射性鉄を用いた鉄代謝の研究

## 第1編　正常家兎の鉄代謝

京都府立医科大学第三内科学教室（指導：　増田正典教授）
大　川　原　康　夫

# STUDIES ON IRON METABOLISM WITH THE AID OF RADIOISOTOPE $Fe^{59}$

## I. IRON METABOLISM IN NORMAL RABBITS

BY

Yasuo Ōkawara

Department of Internal Medicine, Kyōto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. Masasuke Masuda M.D.)

**梗概**　正常家兎の血清鉄，肝・脾・骨髄・胃粘膜・小腸・大腸・腎皮質の非ヘミン鉄，骨髄全鉄，血球鉄の代謝を追究し，生体内鉄代謝の一端を解明した．静脈内に投与された放射性鉄は鉄貯蔵臓器，造血臓器へ速かに移行する．組織非ヘミン鉄は単位濃度では脾が最も多く，骨髄，肝，腎皮質がこれに次ぎ，臓器全量についてみれば肝に次いで小腸，大腸などに多く存在する．各臓器ともヘモジデリンが最も多く，肝，脾ではフェリチンがこれに次ぎ，骨髄，消化器粘膜，腎皮質では核蛋白などに結合した鉄やいわゆる遊離鉄も相当存在し，従来考えられていたほど，フェリチン，ヘモジデリン以外の非ヘミン鉄が少なくないことを知った．非ヘミン鉄代謝は肝が最も活発で，放射性鉄は肝のフェリチンに最も多く導入される．骨髄は肝に次いで活発な代謝を営み，これらに比べると脾の交替率は低い値を示した．従来まで等閑に附されていた消化器粘膜の貯蔵鉄代謝は小腸で比較的高い交替率を示し，質的にも量的にも重要であると思われたが，胃粘膜，大腸は腎皮質とともに交替率は低値であった．骨髄ではヘミン鉄の代謝がきわめて活発で，放射性鉄は静脈内投与後3時間で流血中の赤血球に認められた．

### 緒　　言

生体の酸化還元過程において重要な役割を演ずる諸酵素の核として，生命維持に不可欠である各種重金属のうち，鉄はその量が最も多く，Granick (1947) によると正常人の全鉄量は約4～5 gで，その60～70%がヘモグロビン中に，約15%が貯蔵鉄中のフェリチンとして，約 0.1%が血漿中の輸送鉄に，他の 0.1%は呼吸酵素系に，3～5%がミオグロビン中に存在するといわれている．

すなわち生体の鉄はヘミン鉄と非ヘミン鉄に大別され，ヘミン鉄はヘモグロビン，ミオグロビン，チトクローム，カタラーゼ，ペルオキシダーゼなどを構成して，組織呼吸や細胞内酸化還元過程にあずかるなど，その生理的意義はきわめて大きい．一方，非ヘミン鉄に属するものとして血清鉄と貯蔵鉄がある．消化器粘膜を通じて吸収される食餌中の鉄や，赤血球の崩壊により供給される鉄は血清中では遊離の形では存在せず，$\beta_1$-グロブリンとの結合体であるトランスフェリンとして造血臓器，鉄貯蔵臓器，そのほか鉄を必要とする

組織に運搬され，大部分は赤血球産生に利用されるが，余剰のものは貯蔵鉄として，肝，脾，骨髄その他に存在すると考えられる．

貯蔵鉄としての組織非ヘミン鉄はヘモジデリン，フェリチンなどを主体とし，そのほかに易動鉄，核蛋白などに結合したもの，さらにいわゆる遊離鉄などがある．これらはヘミン鉄の中間代謝産物として活発な代謝を営み，鉄代謝の緩衝帯として生体内鉄代謝の動的平衡を保つ上に重要な位置を占めている．

放射性鉄を用いて組織非ヘミン鉄代謝を動的に把握しようとする試みは，すでにHahn[1]), Hampton[2]), Finch[3]), Shoden[4]), 須川[5])，永井[6])，斉藤[7]) らによつてなされているが，これらは主として肝・脾・骨髄・腎皮質などを対照として行なわれたものである．増田（1955）は消化器粘膜が単に血液素材の吸収のみでなく，造血に関与して血液の動きを支配するという注目すべき見解を提示し，当教室の田辺[8]) は正常家兎を用いて消化器粘膜を含めた全身各組織の総非ヘミン鉄の動態を検討し，肝・脾・骨髄・消化器粘膜・腎皮質などが質的にも量的にも鉄代謝系において重要な役割を演ずることを報告した．その後，著者ら[9]) は組織非ヘミン鉄定量法および放射能測定法に種々検討を加え，簡便で信頼し得る術式を得たので，私はそれに従つて正常家兎の肝・脾・骨髄・胃粘膜・小腸・大腸・腎皮質などの分画ならびに総非ヘミン鉄の代謝を中心に，血清鉄，骨髄全鉄，血球鉄の代謝を追究し，生体内鉄代謝の一端を解明しようと試みた．

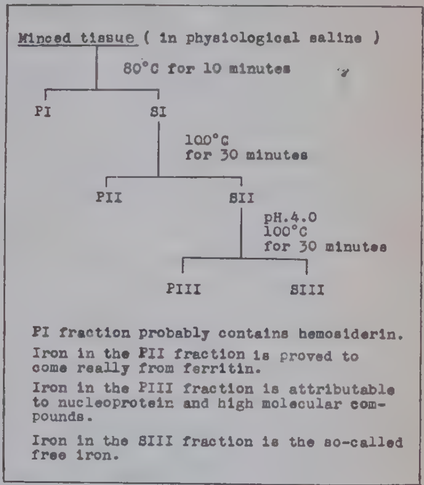
## 実験方法

次に述べる実験術式のうち，著者ら[9]) が改善したものについては別著[9]) において詳細に検討しているので，こゝでは術式の概略を述べるにとゞめた．また鉄定量における実験操作上の注意ならびに水・試薬・器具などに関する事項についても別著[9]) に述べているので，こゝでは割愛した．

1）実験動物

体重 2 kg前後の白色雄性家兎を用い，一定期間

Figure 1. Fractionation method of tissue non-hemin iron after Yoneyama and Konno




豆腐粕を用いて飼育し，体重などに変動のないことを確かめて実験に供した．

2）放射性鉄 $Fe^{59}$ の投与

Oak Ridge National Laboratory 製 $Fe^{59}$を苛性ソーダでpH 5～6に調整後滅菌し，20$\mu$c/kg（15～20$\gamma$Fe/kg）の割合で耳静脈より注射した．

3）実験材料の採取

$Fe^{59}$ 投与後 3，6，12，24時間に家兎をイソミタール麻酔下に開腹し，心臓穿刺により採血して全血ならびに血清を得た．そして瀉血致死せしめた後，生体灌流を行なうことなく，肝・脾・大腿骨々髄・胃粘膜・小腸・大腸および腎皮質を剔出し，その全量を充分に磨砕して臓器粥とし，これについて次に述べる臓器鉄定量と放射能測定を行なつた．

4）組織非ヘミン鉄分画法

米山・紺野氏法[10])に準じて行なつた（第1図）．

臓器粥 1 g を正確に秤量し，0.85%生理的食塩水10ml を加えて80℃恒温槽に10分間温浸し，放冷後遠心沈澱して得た沈渣を PI とした．上清を沸騰水中に30分間加温し，遠心沈澱後得られた沈渣を PIIとし，上清を SII とした．

PI 分画には生理的食塩水に不溶で，80℃で凝

固するヘモジデリンと易動鉄が含まれ[11]，$P_{II}$ 分画には生理的食塩水に易溶性で，100℃で凝固するフェリチンが含まれる．$S_{II}$ 分画には核蛋白等に結合した鉄やいわゆる遊離鉄を含むとされている．さらに原法では $S_{II}$ 分画を遊離鉄と核蛋白などに結合した鉄とに分画しているが，これらの本態は明確でないので，本論文では $S_{II}$ 分画として一緒に取扱つた．

5） 組織非ヘミン鉄抽出法

著者らによる Brückmann-Zondek氏法[12]の変法[9]に従つて行なつた．

飽和ピロ燐酸ソーダ1容と20%三塩素醋酸2容との混合液（以下ピロ燐酸TCAと略記）を用に臨んで新調し，その 10ml を組織非ヘミン鉄の $P_I$, $P_{II}$, $S_{II}$ 分画に加えて15～24時間室温に放置した．その後沸騰水中に10分間加温し，放冷後遠心沈澱して上清を得た．再び残つた沈渣にピロ燐酸TCA 10ml を加えて，同じく沸騰水中に10分間加温し，遠心沈澱して得た上清を集加して25ml に定量した．

6） 組織非ヘミン鉄定量法

斉藤氏血清鉄定量法[13]を応用して著者[9]らの考案した定量法に従つた．

組織非ヘミン鉄抽出液25ml のうち4ml を試験管にとり，これに飽和醋酸ソーダ 0.5ml を加え，次いで新調した4%アスコルビン酸 0.3ml を加えた．さらに1%オルト・フェナントロリン1ml を加え，37℃1時間放置して発色させた後，Coleman-Universal 光電比色計（波長 510mμ）で比色定量した．基準曲線は，既知の鉄濃度を有する鉄基準液（第一化学製）を用いて描き，それによつて鉄量を求めた．盲検液として再蒸留水2ml にピロ燐酸TCA 2ml を加えたもの3例についても上述の比色操作を行ない，それらを平均して盲検値を求めた．

7） 組織非ヘミン鉄放射能測定法

著者らの考案した測定法[9]に従つた．

組織非ヘミン鉄抽出液25mlのうち21mlを用い，これにキャリヤーとして 0.5%塩化第二鉄 0.5 ml を加え，さらに40%苛性ソーダを加え，2%フェノールレッドを指示薬としてアルカリ性にして水酸化鉄の沈澱を生ぜしめた．これを15～24時間室温放置後，3000r.p.m. 20分間遠心沈澱して上清を捨て，沈渣について NaI-Well Type Scintillation Counter で $Fe^{59}$ の γ 線を計測した．

8） 血清鉄定量法および放射能測定法

斉藤氏法[13]によつて鉄量を比色定量した．

放射能測定は血清4ml を用いて，上述の組織非ヘミン鉄抽出法ならびに放射能測定法に準じて行なつた．

9） 血球鉄定量法および放射能測定法

血液 0.1ml を Kjeldahl 管中の再蒸留水中に溶血せしめ，これに10N硫酸 2.5ml を加えて湿式灰化し，灰化終了後25ml に定量し，その4ml を用い，組織非ヘミン鉄定量法に従つて鉄量を比色定量し，残る21ml を用いて組織非ヘミン鉄放射能測定法に準じて放射能を計測した．

このさい血液 0.1ml 中の血清鉄量は無視し得るが，血清鉄放射能は無視し得ないので，ヘマトクリット値を求めて同時間の血清鉄放射能から血液 0.1ml 中の血清鉄放射能を換算して差引き，血球鉄放射能を求めた．

10）骨髄全鉄定量法および放射能測定法

骨髄 0.5g を Kjeldahl 管にとり，血球鉄と同様に操作して，鉄量と放射能計数値を求めた．

11）比放射能および相対比放射能の算出

血清鉄，血球鉄，骨髄全鉄ならびに各臓器非ヘミン鉄の単位鉄濃度と放射能計数値より比放射能を求めた．

$$\text{比放射能} = \frac{\text{Counts/min./gram (ml)}}{\gamma\ \text{Fe/gram (ml)}} \times 100$$

さらに血清鉄放射能と血球鉄，骨髄全鉄ならびに各臓器非ヘミン鉄の比放射能よりそれぞれの相対比放射能を求めた．

組織非ヘミン鉄（血球鉄・骨髄全鉄）相対比放射能

$$= \frac{\text{組織非ヘミン鉄（血球鉄・骨髄全鉄）比放射能}}{\text{血清鉄比放射能}} \times 100$$

$Fe^{59}$ 投与後各時間5例の鉄量と放射能計数値の平均値から比放射能，相対比放射能を求め，各

時間の相対比放射能から交替率曲線を描いた．

## 実験成績

### I 血清鉄代謝

第1表に示すように，正常家兎血清鉄量の$Fe^{59}$投与後の各時間5例の平均値は1.48〜2.15γ/mlである．

血清鉄比放射能の時間的推移は第1表，第2図に示すように，$Fe^{59}$ 投与後12時間までは急速な減衰を示すが，その後24時間にかけてきわめて徐々に減衰して行くのが認められる．

### II 組織非ヘミン鉄代謝

1) 各臓器における組織非ヘミン鉄量

第2表に示すように，$Fe^{59}$ 投与後の各時間5例の平均値から各臓器の総非ヘミン鉄単位濃度をみると，脾が最も高く，骨髄，肝，腎皮質がこれに次ぎ，消化器粘膜の単位鉄濃度は最も低い．しかし，全臓器の非ヘミン鉄量についてみると，肝に最も多く，これに次いで小腸，大腸などに多量の非ヘミン鉄が存在する．骨髄については実験動物の全骨髄量を知り得なかつたので不明である．各分画非ヘミン鉄単位濃度は各臓器とも $P_{I}$ 分画が最も大で，肝・脾においては $P_{II}$ 分画がこれに次ぐが，骨髄では $S_{II}$ 分画の鉄濃度が $P_{II}$ 分画よりも高く，消化器粘膜および腎皮質では $P_{II}$ 分画と $S_{II}$ 分画の鉄濃度の間に有意の差が認められない．

2) 各臓器における組織非ヘミン鉄放射能計数値と放射性鉄の分布

第3表に示すように，単位重量当りの放射能計数値は肝・脾・骨髄などに多く，小腸がこれに次ぐが，臓器全量の放射能計数値についてみると，

Table 1. Contents, radioactivities and specific activities of serum iron in normal rabbits

| Hours after injection | 3 | 6 | 12 | 24 |
|---|---|---|---|---|
| γ Fe/ml | 1.48 | 1.93 | 2.15 | 1.63 |
| C.P.M./ml | 1761 | 1182 | 705 | 402 |
| S. A. | 118980 | 61240 | 32830 | 24660 |

γ Fe/ml; Amount of serum iron per ml.
C/m/ml; Counts of radioactive iron per minute per ml.
S.A.; Specific activity.

Figure 2. Time-course of the specific activity of serum iron in normal rabbits after intravenous injection of radioactive iron

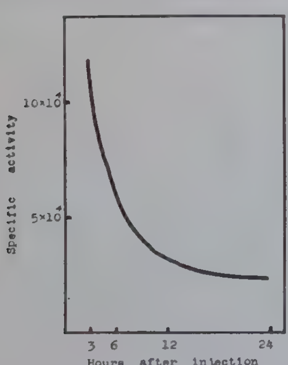



Table 2. Contents of total and fractionated non-hemin iron in various tissues of normal rabbits

| | Hours | γ per g wet weight of tissue | | | | γ in whole tissue |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PI | PII | SII | Total | |
| Liver | 3 | 48.5 | 29.5 | 19.2 | 97.2 | 6415 |
| | 6 | 37.2 | 23.6 | 22.3 | 83.1 | 5069 |
| | 12 | 50.8 | 36.2 | 18.6 | 105.6 | 6124 |
| | 24 | 57.6 | 34.1 | 27.7 | 119.4 | 8621 |
| Spleen | 3 | 100.0 | 83.0 | 34.4 | 217.4 | 196 |
| | 6 | 168.2 | 78.4 | 41.2 | 287.8 | 403 |
| | 12 | 83.2 | 71.3 | 23.6 | 178.1 | 267 |
| | 24 | 112.3 | 96.8 | 20.1 | 229.2 | 344 |
| Bone marrow | 3 | 62.9 | 16.0 | 40.8 | 119.7 | |
| | 6 | 65.3 | 18.2 | 39.1 | 122.6 | |
| | 12 | 56.3 | 18.4 | 46.2 | 120.9 | |
| | 24 | 70.6 | 21.2 | 41.7 | 133.5 | |
| Gastric mucosa | 3 | 22.6 | 14.5 | 11.6 | 48.7 | 731 |
| | 6 | 16.6 | 11.0 | 16.9 | 44.5 | 734 |
| | 12 | 19.1 | 8.8 | 13.2 | 41.1 | 617 |
| | 24 | 20.9 | 18.3 | 15.3 | 54.5 | 790 |
| Small intestine | 3 | 26.5 | 21.2 | 13.2 | 60.9 | 5080 |
| | 6 | 12.8 | 8.2 | 16.9 | 37.9 | 3013 |
| | 12 | 18.2 | 12.4 | 21.6 | 52.2 | 3810 |
| | 24 | 19.9 | 16.2 | 11.9 | 48.0 | 3691 |
| Large intestine | 3 | 18.7 | 11.5 | 7.6 | 37.8 | 2646 |
| | 6 | 15.6 | 8.4 | 7.0 | 31.0 | 2226 |
| | 12 | 13.2 | 7.2 | 12.4 | 32.8 | 2755 |
| | 24 | 10.9 | 8.2 | 10.8 | 29.9 | 2706 |
| Renal cortex | 3 | 36.2 | 18.2 | 23.0 | 77.9 | 929 |
| | 6 | 51.3 | 23.3 | 20.3 | 94.9 | 854 |
| | 12 | 44.9 | 14.3 | 16.6 | 75.8 | 859 |
| | 24 | 43.8 | 16.1 | 17.3 | 77.2 | 865 |

Table 3. Radioactivities and distributions of intravenously injected radioactive iron in total and fractionated non-hemin iron of various tissues of normal rabbits

| | Hours | Counts per minute per gram wet weight of tissue | | | | Counts/m in whole tissue | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PI | PII | SII | Total | | |
| Liver | 3 | 2333 | 2219 | 713 | 5265 | 347490 | 17.5 |
| | 6 | 1859 | 2210 | 982 | 5051 | 308111 | 15.6 |
| | 12 | 2734 | 4100 | 871 | 7705 | 446890 | 22.1 |
| | 24 | 2997 | 3350 | 1048 | 7395 | 533919 | 25.8 |
| Spleen | 3 | 651 | 950 | 628 | 2229 | 2006 | 0.1 |
| | 6 | 2696 | 1681 | 907 | 5284 | 7398 | 0.4 |
| | 12 | 1619 | 1899 | 453 | 3971 | 5957 | 0.3 |
| | 24 | 1071 | 2732 | 250 | 4053 | 6080 | 0.3 |
| Bone marrow | 3 | 1713 | 213 | 1886 | 3812 | | |
| | 6 | 2559 | 366 | 2073 | 4998 | | |
| | 12 | 1621 | 647 | 2064 | 4332 | | |
| | 24 | 1739 | 960 | 1755 | 4454 | | |
| Gastric mucosa | 3 | 50 | 23 | 40 | 113 | 1695 | 0.1 |
| | 6 | 40 | 24 | 83 | 147 | 2426 | 0.1 |
| | 12 | 51 | 26 | 69 | 146 | 2190 | 0.1 |
| | 24 | 23 | 48 | 70 | 141 | 2045 | 0.1 |
| Small intestine | 3 | 90 | 144 | 77 | 311 | 18598 | 0.9 |
| | 6 | 83 | 113 | 258 | 454 | 36093 | 1.8 |
| | 12 | 172 | 207 | 566 | 945 | 68985 | 3.4 |
| | 24 | 231 | 191 | 259 | 681 | 54139 | 2.3 |
| Large intestine | 3 | 13 | 14 | 12 | 39 | 2730 | 0.1 |
| | 6 | 26 | 26 | 21 | 73 | 5241 | 0.3 |
| | 12 | 32 | 23 | 61 | 116 | 9744 | 0.5 |
| | 24 | 14 | 27 | 42 | 83 | 7511 | 0.4 |
| Renal cortex | 3 | 59 | 49 | 78 | 186 | 2232 | 0.1 |
| | 6 | 135 | 107 | 128 | 370 | 3330 | 0.2 |
| | 12 | 229 | 80 | 141 | 450 | 5085 | 0.3 |
| | 24 | 169 | 45 | 100 | 314 | 3517 | 0.2 |

%; Percentage to the total activity of injected radioactive iron.

Table 4. Specific activities and relative specific activities of total and fractionated non-hemin iron in various tissues of normal rabbits

| | Hours | Specific Activity | | | | Relative Specific Activity | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PI | PII | SII | Total | PI | PII | SII | Total |
| Liver | 3 | 4810 | 7522 | 3714 | 5417 | 4.04 | 6.32 | 3.12 | 4.55 |
| | 6 | 4997 | 9364 | 4404 | 6078 | 8.16 | 15.29 | 7.19 | 8.65 |
| | 12 | 5382 | 11326 | 4683 | 7296 | 16.39 | 34.49 | 14.26 | 23.46 |
| | 24 | 5203 | 9824 | 3783 | 6193 | 21.12 | 39.88 | 15.30 | 25.14 |
| Spleen | 3 | 651 | 1145 | 1826 | 1025 | 0.55 | 0.96 | 1.53 | 0.89 |
| | 6 | 1603 | 2144 | 2201 | 1836 | 2.61 | 3.50 | 3.60 | 3.00 |
| | 12 | 1946 | 2663 | 1929 | 2229 | 5.93 | 8.11 | 5.85 | 6.79 |
| | 24 | 954 | 2822 | 1244 | 1768 | 3.87 | 11.46 | 5.06 | 7.17 |
| Bone marrow | 3 | 2723 | 1331 | 4623 | 3185 | 2.29 | 1.12 | 3.89 | 2.68 |
| | 6 | 3919 | 2011 | 5302 | 4077 | 6.40 | 3.28 | 8.66 | 6.66 |
| | 12 | 2879 | 3516 | 4468 | 3583 | 8.77 | 10.71 | 13.61 | 10.92 |
| | 24 | 2463 | 4528 | 4209 | 3336 | 9.99 | 18.38 | 17.03 | 13.53 |
| Gastric mucosa | 3 | 221 | 159 | 345 | 232 | 0.19 | 0.13 | 0.29 | 0.19 |
| | 6 | 241 | 218 | 491 | 330 | 0.39 | 0.36 | 0.80 | 0.54 |
| | 12 | 267 | 295 | 523 | 355 | 0.81 | 0.90 | 1.59 | 1.08 |
| | 24 | 110 | 262 | 453 | 259 | 0.45 | 1.06 | 1.86 | 1.05 |
| Small intestine | 3 | 340 | 679 | 583 | 511 | 0.29 | 0.57 | 0.49 | 0.43 |
| | 6 | 648 | 1378 | 1527 | 1198 | 1.06 | 2.26 | 2.49 | 1.96 |
| | 12 | 954 | 1669 | 2620 | 1810 | 2.88 | 5.09 | 7.98 | 5.51 |
| | 24 | 1161 | 1179 | [illegible] | 1417 | 4.71 | 4.78 | 8.83 | 5.75 |
| Large intestine | 3 | 70 | 122 | 158 | 103 | 0.06 | 0.10 | 0.13 | 0.09 |
| | 6 | 167 | 310 | 300 | 235 | 0.27 | 0.51 | 0.49 | 0.38 |
| | 12 | 242 | 319 | 492 | 354 | 0.74 | 0.97 | 1.50 | 1.08 |
| | 24 | 128 | 329 | 389 | 277 | 0.52 | 1.33 | 1.58 | 1.12 |
| Renal cortex | 3 | 163 | 269 | 339 | 240 | 0.14 | 0.23 | 0.28 | 0.20 |
| | 6 | 263 | 459 | 631 | 390 | 0.43 | 0.75 | 1.03 | 0.64 |
| | 12 | 510 | 559 | 849 | 594 | 1.55 | 1.70 | 2.59 | 1.81 |
| | 24 | 386 | 280 | 578 | 407 | 1.57 | 1.14 | 2.34 | 1.65 |

骨髄を除いては肝が圧倒的に高く，投与した$Fe^{59}$の15.6～25.6%が3～24時間にかけて肝の組織非ヘミン鉄に分布し，小腸がこれに次いで高く，0.9～3.4%の分布を示す．

3) 各臓器における組織非ヘミン鉄の交替率

$Fe^{59}$投与後の各時期における各臓器の分画ならびに総非ヘミン鉄の比放射能および相対比放射能は，第4表に示すとおりである．

(i) 各臓器における総非ヘミン鉄の交替率曲線

第3図に示すように，総非ヘミン鉄の交替率曲線は肝が最も高く，$Fe^{59}$投与後12時間まで急速に上昇し，その後24時間にかけてきわめて徐々に上昇するのが認められる．骨髄の交替率曲線は肝に次いで高く，24時間で肝の約1/2の交替率を示し，24時間にかけて経時的に上昇する．脾の交替率曲線も12時間まで上昇するが，その後はほとんど上昇せずに水平に経過する．小腸の交替率曲線は脾よりやゝ低く，これと平行して経過し，脾・小腸は24時間で肝の約1/3の交替率を示す．腎皮質がこれに次ぐが，大腸・胃粘膜とゝもにその交替率はいずれもさらに低い．

(ii) 各臓器における分画非ヘミン鉄の交替率曲線

肝： 第4図に示すように，各時間とも$P_{II}$分画の交替率曲線が最も高く，$P_{I}$分画，$S_{II}$分画の順でこれに次ぐが，これらの交替率曲線はいずれも$Fe^{59}$投与後12時間まで急速に上昇し，24時間にかけてその上昇は緩除となる．$P_{II}$分画に比べると，$P_{I}$, $S_{II}$分画の交替率は24時間で約1/2の値を示している．

脾： 第5図に示すように，3分画の交替率曲

Figure 3. Turnover rate curves of total non-hemin iron in various tissues of normal rabbits

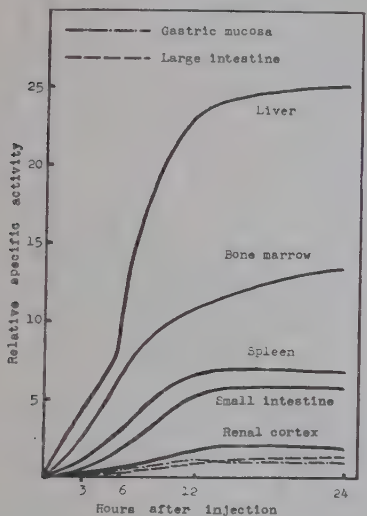
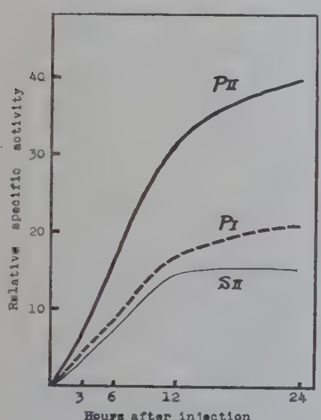



Figure 4. Turnover rate curves of non-hemin iron fractions in liver of normal rabbits




線はともに6時間までほゞ平行して上昇するが，その後24時間にかけて PII 分画は他の2分画よりも上昇する傾向が強く，24時間で PI, SII 分画の約2倍の交替率を示す．PI, SII 分画の交替率曲線は12時間以後24時間にかけて下降するのが認められる．

Figure 5. Turnover rate curves of non-hemin iron fractions in spleen of normal rabbits

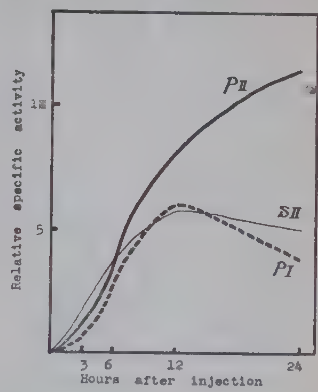
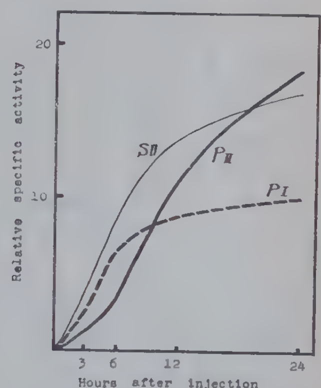



Figure 6. Turnover rate curves of non-hemin iron fractions in bone marrow of normal rabbits




骨髄：　第6図に示すように，PII 分画の交替率曲線は24時間にかけて徐々に上昇し，PI 分画は6時間まで PII 分画よりも高い交替率を示すが，その後24時間にかけては上昇の傾向がなく，24時間値は PII 分画の約1/2である．SII 分画の交替率は12時間まで最も高いが，その後24時間にかけて上昇傾向が少なく，24時間では PII 分画よりも低い交替率を示す．

胃粘膜：　第7図に示すように，胃粘膜の非ヘミン鉄交替率は他臓器に比べて最も低く，分画別にみれば，S II 分画の交替率が高く，PII, PI 分

Figure 7. Turnover rate curves of non-hemin iron fractions in gastric mucosa of normal rabbits

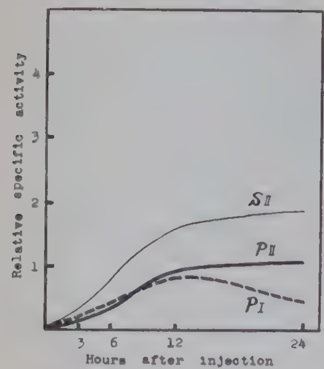
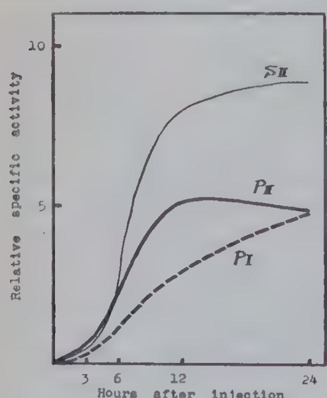



Figure 8. Turnover rate curves of non-hemin iron fractions in small intestine of normal rabbits




画の順にこれに次いでいる．

小腸： 第8図に示すように，消化器粘膜では小腸が比較的高い交替率を示し，$S_{II}$，$P_{II}$ 分画の交替率曲線は12時間まで急速に上昇するが，その後はほとんど上昇を認めず．$P_{I}$ 分画は24時間にかけて徐々に上昇を示す．24時間では $P_{I}$，$P_{II}$ 分画は $S_{II}$ 分画の約1/2の交替率を示している．

大腸： 第9図に示すように，大腸の各分画非ヘミン鉄の交替率も胃粘膜同様きわめて低く，分画別では $S_{II}$ 分画が最も高い交替率を示す．

腎皮質： 第10図に示すように， $S_{II}$ 分画の交

Figure 9. Turnover rate curves of non-hemin iron fractions in large intestine of normal rabbits

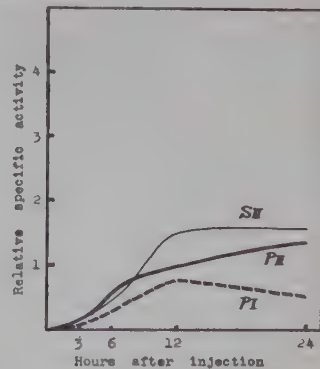
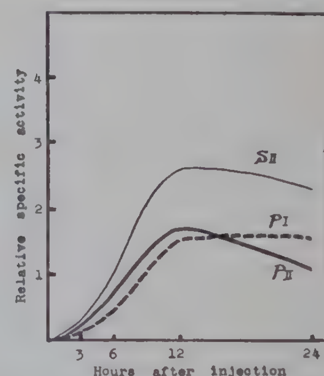



Figure 10. Turnover rate curves of non-hemin iron fractions in renal cortex of normal rabbits




替率が最も高く，$P_{I}$，$P_{II}$ 分画の交替率曲線はほゞ平行して12時間まで上昇し，3分画とも24時間にかけて上昇する傾向はない．

Ⅲ 骨髄全鉄の代謝

第5表に示すように，骨髄全鉄単位濃度の$Fe^{59}$投与後の各時間5例の平均値は 187.3～232.6 γ/g である．単位重量当りの放射能計数値はきわめて高く，24時間で肝非ヘミン鉄の約3倍，骨髄非ヘミン鉄の約5倍の放射能計数値を示す．

その交替率曲線は第11図に示すように，24時間にかけて急速に上昇し，骨髄総非ヘミン鉄の交替率に比べると，24時間で約3倍の値を示す．

Figure 11. Turnover rate curve of total iron in bone marrow of normal rabbits

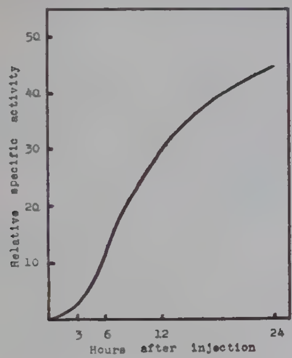



Table 5. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total iron in bone marrow in normal rabbits

| Hours after injection | 3 | 6 | 12 | 24 |
|---|---|---|---|---|
| γ Fe/ g | 187.3 | 232.6 | 201.0 | 192.3 |
| C.P.M./ml | 5224 | 16824 | 19702 | 21005 |
| S. A. | 2783 | 7233 | 9802 | 10923 |
| R.S.A. | 2.34 | 11.81 | 29.85 | 44.35 |

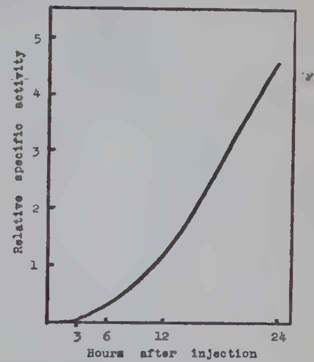
γ Fe/g; Amount of iron per g wet weight of tissue.
C/m/g; Counts of radioactive iron per minute per g wet weight of tissue.
S.A.; Specific activity.
R.S.A.; Relative specific activity.

Table 6. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total iron in erythrocyte of normal rabbits

| Hours after injection | 3 | 6 | 12 | 24 |
|---|---|---|---|---|
| γ Fe/ml | 500.0 | 460.0 | 425.0 | 402.3 |
| C.P.M./ml | 105 | 803 | 1623 | 4523 |
| S. A. | 21 | 175 | 382 | 1124 |
| R.S.A. | 0.01 | 0.29 | 1.16 | 4.56 |

γ Fe/ml; Amount of iron per ml.
C/m/ml; Counts of radioactive iron per minute per ml.
S.A.; Specific activity.
R.S.A.; Relative specific activity.

Figure 12. Turnover rate curve of total iron in erythrocyte of normal rabbits




Ⅳ 血球鉄代謝

第6表に示すように，血球鉄單位濃度の $Fe^{59}$ 投与後の各時間5例の平均値は 402.3～500.0 γ/ml である.

$Fe^{59}$ 静注後3時間で血球中に $Fe^{59}$ の移行を認めるが，その交替率曲線は第12図に示すように，6時間以後24時間にかけて急速に上昇し，24時間の交替率は骨髄全鉄の約1/10の値を示す.

## 総括ならびに考案

生体の鉄代謝系における組織非ヘミン鉄の重要性は早くから注目されていたにもかゝわらず，その研究がヘミン鉄に比べておくれをとつたのは，血液の豊富な臓器組織の非ヘミン鉄がヘミン鉄に干渉され，その定量が困難であつたことがその理由の一つにあげられる. 1940年 Brückmann らによつて完成されたピロ燐酸ソーダを用いた組織非ヘミン鉄抽出法は，血液ヘミン鉄の干渉をうけないすぐれた方法で，Borgen[14]，奥野[15]，吉野[16]，田辺[8] らもひとしくその価値を認めている．それゆえに私は実験材料の採取にさいして，生体灌流を施行しなかつた．臓器による灌流状態の相違もさることながら，生体灌流による臓器水分量の増加と，水溶性，ことに食塩水に易溶性のフェリチンの損失を招くことをおそれたからである.

さらに放射性鉄を用いた実験では，臓器中に含まれる血液の血清鉄放射能の影響が当然考慮されねばならないが，これについて著者ら[9] はすでに

充分検討を加えている．すなわち $Fe^{59}$ 投与後2時間までの組織非ヘミン鉄放射能は血清鉄放射能に影響されるが，4時間以後はほとんどその影響を無視し得るという結果を得た．したがつて私は $Fe^{59}$ 投与後3，6，12，24時間と経時的に鉄代謝を追究することによつて，その動的な把握に努めた．

また私は放射性鉄の投与にさいして，吸収機構の全く関与しない静脈内投与法を採用した．吉野（1956）によると，正常家兎の血清鉄結合能は250～300γ/dlといわれ，私の投与した $Fe^{59}$ は20 μc/kg のトレサー量であり，その鉄量は放射能の減衰にともなつて多少とも動揺するが，15～20γ/kg である．このように血清鉄結合能以下の鉄量が静注されたときは，速かに血清蛋白と結合して生理的に近い機能を営み得ると考えられている（Giltow，Flexner，Vosburgh）．このことは永井[6]の実験に徴しても明らかで，$Fe^{59}Cl_3$ の酸度を苛性ソーダで低下せしめて静脈内に投与すると，5分後の血清中の $Fe^{59}$ は大部分非透析の状態にあることが確かめられている．

さて，放射性鉄を用いた鉄代謝の研究において，斉藤ら[7]は貯蔵鉄代謝の特異性をとりあげ，貯蔵鉄が多く存在する場合に鉄貯蔵化が困難となり，少ない場合に容易であることから，貯蔵鉄の代謝は組織一定量当りの放射能計数値の時間的推移をもつて論ずべきであると主張している．しかしながら，放射能計数値は貯蔵鉄量の変動にともなつて必ずしも高低を示すものではない．貯蔵鉄量の少ない場合に鉄貯蔵化が容易であれば，当然比放射能は高くなり，鉄貯蔵化の容易なことを知ることができ，また反対に貯蔵鉄が多くて鉄貯蔵化が困難であれば，比放射能の低下が貯蔵鉄代謝の活性の低いことを示すものである．

さらに貯蔵鉄が少なくても比放射能の低い場合や，反対に貯蔵鉄が多くても，なおかつ比放射能の高い場合があり，それらの状態を知るために放射性鉄が鉄代謝を動的に把握する目的に使用されていると考えられる．

また，貯蔵鉄にはヘモグロビンに由来するものと，血清鉄に由来するものとの二つの経路が考えられるが，放射性鉄を静脈内に投与した本実験では，血清鉄に由来する貯蔵鉄代謝が示されている．したがつて，この場合血清鉄は組織非ヘミン鉄の前駆物質の位置にあると考えられる．血清鉄放射能は実験動物，実験条件によつて当然変化してくるので，臓器鉄の比放射能によつて，その代謝を論ずることは同一個体の場合には許されるが，その他の場合には血中の放射能濃度の変化を全く無視することになる．そこで私は鉄量と放射能計数値から比放射能を求め，さらに血清鉄を前駆物質として相対比放射能を求め，交替率について検討した．

貯蔵鉄には分画非ヘミン鉄相互間の移行が考えられるので，厳密な意味では血清鉄を前駆物質とすることに多少とも問題は残るが，すでに述べたような各種の条件による血清鉄放射能の変化を無視して，放射能計数値，あるいは比放射能によつて鉄代謝が追究されるよりは，相対比放射能，すなわち交替率を検討することによつて，より正しく鉄代謝の動態を把握し得るものであると信ずる．

以上，私は鉄代謝の研究方法に関する二，三の問題について述べてきたが，かゝる見地にたつて得た私の実験成績から正常家兎の鉄代謝について考案をすゝめていきたい．

正常家兎の血清鉄量は，諸家の報告によると，168～268γ/dl（Thoenes，1934），120～200γ/dl（河野，1942），125～243γ/dl（三浦，1948），191～210γ/dl（米谷，1954），167～221γ/dl（水田[17]），90～167γ/dl（後藤，1956），97～178γ/dl（山桝，1957）であり，私の得た成績は148～215γ/dlで，これらの報告とほゞ一致している．

血清鉄比放射能の時間的推移からみて，静注された $Fe^{59}$ は血清中から速かに減少するが，流血中の赤血球と血清鉄の間には鉄原子の交換は行なわれず（Hahn，Moore，Doan，Bale），また鉄の排泄は無視し得るほど微量なため（Fradance，

McCance, Widdowson), 静注された$Fe^{59}$は造血臓器，鉄貯蔵組織などにとり込まれるものと考えられる．血清鉄比放射能の推移は12時間まで急速な下降を示すが，12時間以後はきわめて緩徐であることから，鉄貯蔵組織に一旦導入された$Fe^{59}$が12時間以後において，相当活発に流血中へ放出されるのではないかと推定される．

正常家兎の組織非ヘミン鉄量は個体による動揺が大きく，米山・紺野氏法による永井[6]，水田[17]らの報告と比較すると，$P_I$ 分画，すなわちヘモジデリン分画の單位鉄濃度は肝37.2～57.6γ/g, 脾83.2～168.2γ/g，骨髄56.3～70.6γ/g，腎皮質36.2～51.3γ/g という私の成績は，肝では水田[17]の報告とよく一致するが，骨髄，脾，腎皮質などの鉄量はやゝ高く，永井の報告よりはかなり高い．$P_{II}$ 分画，すなわちフェリチン分画は私の得た成績では肝23.6～34.1γ/g, 脾71.3～96.8γ/g, 骨髄16.0～21.2γ/g，腎皮質14.3～23.3γ/g であつたが，肝・脾ではこれらの報告とほゞ一致し，骨髄では永井[6]，腎皮質では水田[17]の報告とほゞ近い値を示している．核蛋白などに結合した鉄や，いわゆる遊離鉄と考えられる $S_{II}$ 分画の鉄量は永井[6]の成績にもみられるように，骨髄に相当多量に存在しており，肝・脾では少ないが，腎皮質にもかなりの鉄量が $S_{II}$ 分画として認められた．

胃粘膜・小腸・大腸などの消化管組織の非ヘミン鉄量については永井[6]，水田[17]らが十二指腸について検討しているのみであり，比較検討する材料がない．分画非ヘミン鉄についてみると，これら消化管組織においても肝・脾・骨髄・腎皮質などと同様に，ヘモジデリン分画の鉄量が最も多く，胃粘膜16.6～22.6γ/g，小腸12.8～26.5γ/g, 大腸10.9～18.7γ/g であり，フェリチン分画はそれぞれ 8.8～18.3γ/g, 8.2～21.2γ/g, 7.2～11.5γ/g で，$S_{II}$ 分画にもフェリチンとほゞ同じ程度の鉄量が存在する．消化管組織の非ヘミン鉄單位濃度は肝・脾・骨髄・腎皮質などに比べると少ないが，臓器全量では肝に次いで多くの非ヘミン鉄が存在し，組織非ヘミン鉄代謝に占める消化管粘膜の役割は，決して等閑に附すべきものでないと考えられる．

後藤（1956），山桝（1957）らは Hampton 氏法で正常家兎の組織非ヘミン鉄をフェリチンとヘモジデリンに分画し，脾においてはフェリチンの鉄量がヘモジデリンに優ると報告しているが，私の得た実験結果では各時間５例の平均値で，ヘモジデリンの鉄量がいずれの臓器においてもフェリチンより多いという結果を得た．しかし，個々の例では脾において，フェリチン量がヘモジデリン量より多いものが二，三認められた．

島田（1953）は臓器鉄を中島法で分画的に定量して，瀉血モルモットの肝・脾・腎皮質の総非ヘミン鉄およびフェリチン分画鉄を追究した山下[18]の実験成績から，従来考えられているほどフェリチン，ヘモジデリン以外の labile の鉄が少なくないことを示唆しているが，私の得た実験結果でも骨髄・腎皮質・消化管粘膜などに，その本態は明確でないが，$S_{II}$ 分画として得られた非ヘミン鉄の存在が予想外に多いことを認めた．

投与した放射性鉄の各臓器非ヘミン鉄への分布は中尾（1957）もいうように，投与された鉄量によつて異なると考えられる．永井[6]は血清鉄結合能以内(0.13mg Fe/kg)で$Fe^{59}$を静脈内に投与し，４時間後に肝に分布する割合は21.8%，23.2%であると報告している．私の実験でも $Fe^{59}$ 投与後３～24時間にかけて，投与した放射性鉄の15.6～25.8%が肝の非ヘミン鉄に分布するのを認めた．

Hahn[1]は放射性鉄投与後，肝に移行した鉄の大部分はフェリチンとして蓄えられると報告し，鉄貯蔵臓器として肝が最も重要であることは Cartwright（1949），Hampton[2]，中尾（1957），Thoenes（1934），須川[5]らも認めている．私の実験でも肝における組織非ヘミン鉄の代謝は他臓器に比べて最も高い交替率を示し，血清鉄からくる鉄が主として肝に，ことにそのフェリチン分画に貯蔵鉄としてとり入れられることがわかつた．その交替率曲線は$Fe^{59}$投与後12時間まで急速に上

昇し，その後24時間にかけて交替率曲線の上昇が緩徐となることから，すでに述べた血清鉄比放射能の時間的推移と併せ考え，一旦肝にとり入れられた $Fe^{59}$ の流血中への移行が12時間以後活発になるのではないかと推定できる．

Hampton[2] は二十日鼠に放射性鉄を静注し，肝におけるフェリチンの形成は比較的おそく，15時間で最高に達し，ヘモジデリンの形成が初期にみられると報告しているが，私の実験成績でも12時間におけるフェリチンの比放射能が最も高く，Hampton[2]の成績とほゞ一致するが，ヘモジデリンの形成が初期に認められるという結果は得られなかつた．

投与した放射性鉄の 0.1～0.4%が脾に分布するという私の実験成績は，永井[6] の4時間後における 0.1%とほゞ同じ分布を示している．脾における非ヘミン鉄の交替率は肝・骨髄に比べるとかなり低く，単位鉄濃度が高いにもかゝわらず，その代謝が低いことを永井[6]，田辺[8] らも指摘している．フェリチン分画の交替率曲線は24時間にかけて上昇するが，ヘモジデリン分画，SII 分画では12時間を頂点として，24時間にかけて低下の傾向を示す．このようにフェリチンとヘモジデリンの相反する動きが両者間の移行を示すという Shoden ら[3]の見解に従えば，12時間以後，ヘモジデリンがフェリチンに移行するのではないかとの推定も可能であるが，本実験ではそれを明確にし得ない．フェリチン分画の交替率曲線が24時間にかけて上昇を続けることは，血清鉄ないし他の分画非ヘミン鉄からフェリチン分画へ導入される放射性鉄が，$Fe^{59}$ 投与後24時間まではフェリチン分画から血清鉄や他の分画非ヘミン鉄へ移行するものよりも多いことを示す．またヘモジデリン分画や SII 分画の交替率曲線が12時間以後下降することは，これらの分画非ヘミン鉄に導入される鉄よりも，他の分画非ヘミン鉄または血清鉄へ移行するものが多いことを示すものである．このように脾においてはヘモジデリンや SII 分画の鉄が比較的早期に，導入される鉄よりも他の分画非ヘミン鉄へ移行するか，あるいは血清鉄へと移行している鉄の多いことを推定せしめ興味深い．

永井[6] は放射性鉄含有赤血球を静脈内に投与し，放射性鉄の組織分布を検討した結果，ヘモグロビン鉄が脾に最も多く集まると報告し，小坂（1959）もこの事実を認めており，脾が血清鉄からくる鉄をとり入れるよりは赤血球分解後の鉄の処理に重要であると考えられている．

骨髄非ヘミン鉄の交替率は肝に次いで高く，永井[6] は $Fe^{59}$ 投与後4時間ではヘモジデリン分画の比放射能がフェリチン分画よりも高いと報告している．私の実験結果でも，$Fe^{59}$ 投与後6時間まではヘモジデリン分画の交替率曲線がフェリチン分画よりも高く，その後はフェリチン分画の交替率曲線は上昇を続け，24時間値ではヘモジデリン分画の約2倍の交替率を示した．SII 分画の交替率は12時間までフェリチン，ヘモジデリン分画よりも高く，鉄量においても他臓器の SII 分画に比べて高値を示し，骨髄の SII 分画が活発な代謝を営んでいることがわかつた．またヘモジデリン分画の交替率曲線が6時間以後水平に経過することから，骨髄のヘモジデリン分画に導入された鉄は他分画に移行するか，あるいは血清中に移行する動きが相当活発であることを推定せしめる．

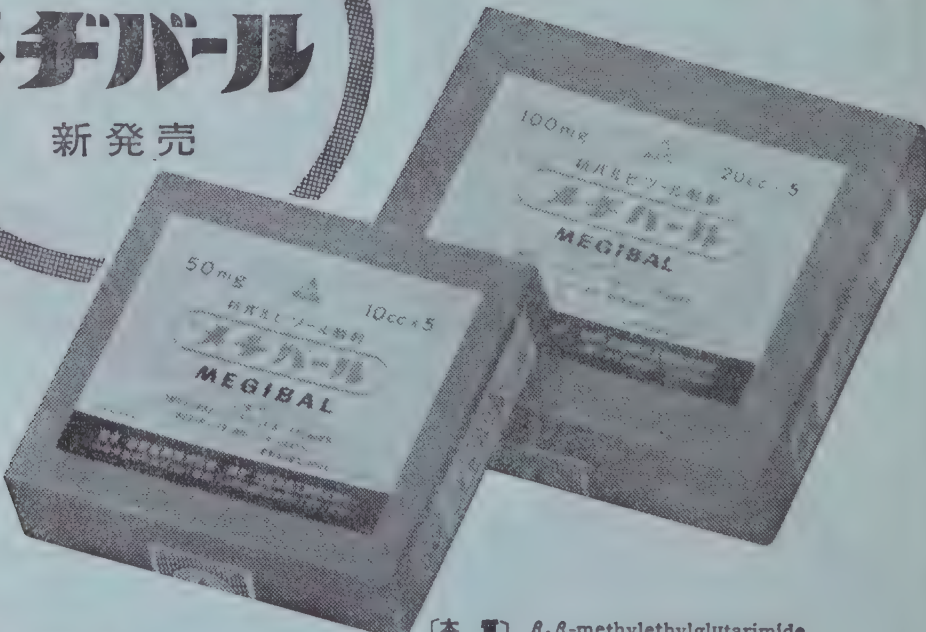
正常家兎の骨髄全鉄の単位濃度は187.3～232.6 γ/g で，非ヘミン鉄単位濃度は 119.7～133.5 γ/g であることから，骨髄の鉄はその約1/3がヘミン鉄，約2/3が非ヘミン鉄と考えられる．骨髄全鉄の交替率はきわめて高く，24時間で非ヘミン鉄の約3倍の交替率を示すことからも，骨髄ヘミン鉄の代謝がきわめて活発であることを知ることができる．永井[6] は投与した放射性鉄の約50%が4時間後に骨髄に入ると述べているが，私は実験動物の全骨髄量を知り得なかつたので，分布の割合は不明であるが，単位重量当りの放射能計数値は24時間で25.8%の分布を示した肝非ヘミン鉄の約3倍の値を示し，静注された $Fe^{59}$ は骨髄にきわめて多く集まるものと思われる．

# 睡眠剤・麻酔剤の急性中毒症
# 異常脳波の賦活に
# 麻酔の調節に

抗バルビツール酸剤

## メチバール

新発売




〔特　長〕

- 睡眠剤、麻酔剤の急性中毒症に
  1. 正常状態への回復が速やかである。
  2. 呼吸抑制作用に対して拮抗する。
- 麻酔の調節に
  1. 後睡眠時間を短縮させる。
  2. 麻酔半覚醒時の発揚状態が避けられる
- 癲癇の診断薬として
  1. 異常脳波賦活閾値と臨床発作誘発閾値との差が大である。
  2. 誘発した臨床発作と固有発作が近似している。
  3. 副作用が少なく患者の苦痛を軽減する

〔包　装〕 10cc（50mg）5管，20cc（100mg）5管

〔本　質〕 *β,β*-methylethylglutarimide

〔作　用〕 メジバールとバルビツール酸剤との拮抗は、最初は構造式の類似性による特定的拮抗によるものとされていたがその後非バルビツール酸系薬剤にも拮抗することが判明したので、現在ではむしろ非特異的な網様体賦活系刺戟物質と考えられている。即ち本剤は強力な中枢興奮作用、呼吸増強作用を有し、また異常脳波の賦活にも優れた作用を発揮する。

〔用法・用量〕 普通成人に対して1回10～20cc（50～100mg）を徐々に静脈内に注入する。

製造　吉富製薬株式会社

販売　武田薬品工業株式会社

消化管粘膜では小腸の交替率が比較的高く，胃粘膜，大腸はいずれもきわめて低い交替率を示し，分画鉄では SII 分画として得た非ヘミン鉄の交替率がフェリチン，ヘモジデリン分画よりも高いという結果を得た．肝，脾，骨髄に次いで高い交替率を示し，非ヘミン鉄代謝が活発である小腸はもとより，肝に次いで多くの鉄量を有するこれら消化管粘膜が貯蔵鉄代謝において占める意義については，さらに追究したいと考えている．

ことに，小腸においては投与した放射性鉄の0.9～ 3.0％が3時間から24時間にかけて分布し，骨髄を除くと，肝に次いで高い分布を示すことは注目に値する．また，その交替率曲線は SII 分画，フェリチンでは12時間以後水平に経過し，これら分画の非ヘミン鉄は肝と同様に相当活発に流血中へも移行すると推定できる．

腎皮質の鉄は，Hampton（1950）によると糸球体から出たものが細尿管で再吸収されたものであるといわれ，この事実は放射性鉄を用いて，佐伯[19]，Finch[4] らも認めている．

投与した放射性鉄の 0.1～ 0.3％が腎皮質の非ヘミン鉄に分布し，永井[6] の 1.5％， 1.6％に比べると私の実験結果はかなり分布が少なく，その交替率もきわめて低い．永井[6] は腎の非ヘミン鉄の比放射能が肝，骨髄に次いで高いという結果を得ている．その実験結果をみると，腎の鉄量が私の実験結果より著しく低値を示し，生体灌流を施行せずに定量した水田[17]の腎非ヘミン鉄量が，私の成績とほゞ一致していることから，生体灌流により灌流状態の良好な腎において，鉄の損失を来たすのではないかと思惟される．また，永井[6] の投与した $Fe^{59}$ の鉄量は 0.130mgFe/kg で，これに比べると私の 0.015～ 0.020mgFe/kg の投与量はかなり少なく，投与鉄量の相違が腎皮質においてきわめて大きく影響するのではないかと思われる．

腎皮質における各分画非ヘミン鉄の交替率曲線は，いずれも12時間以後24時間にかけて低下することから，腎皮質の鉄は12時間以後，とり入れられる鉄より血清中へ移行する鉄の方が多いと推定でき，腎皮質にとり入れられた鉄は比較的早期に再び流血中へ放出されるものと思われる．

正常家兎の血球鉄についてみると，その鉄量は 402.3～ 500.0γ/ml で，静注した放射性鉄は3時間後にすでに流血中の赤血球に認められたが，得られた放射能計数値がきわめて低いので，私の行なつた血球鉄放射能測定法より考えてやゝ疑わしいが，6時間後では放射性鉄の血球中への移行を確実なものと認めることができる．永井[6] は放射性鉄の血球中への移行を静注後4時間で認めている．

その交替率曲線は6時間以後24時間にかけて上昇し，静脈内に投与された $Fe^{59}$ の移行は6時間以後急速に進むものと思われる．

## 結　論

放射性鉄を用いて正常家兎の鉄代謝を研究した．

20μc/kg の $Fe^{59}$ を静脈内に投与し，3，6，12，24時間後の肝・脾・骨髄・胃粘膜・小腸・大腸・腎皮質を用いて，米山・紺野氏法で分画した組織ヘミン鉄を Brückmann-Zondek 氏法で抽出し，さらに血清鉄，骨髄全鉄，血球鉄について，鉄量と放射能計数値を求め，相対比放射能より交替率曲線を得て検討し，次の結果を得た．

1） 正常家兎の血清鉄量は148～215γ/dlで，静脈内に投与した放射性鉄は流血中より速かに減少するが，12時間以後には一旦貯蔵鉄として導入された $Fe^{59}$ が再び流血中へ活発に放出されると思われる．

2） 各組織の非ヘミン鉄単位濃度は脾が最も高く，骨髄，肝，腎皮質とこれに次ぎ，消化管粘膜が最も低い．

3） 臓器全体の非ヘミン鉄量は肝が最も多く，これに次いで小腸，大腸等に多量の非ヘミン鉄が存在する．

4） 分画非ヘミン鉄量は各臓器ともヘモジデリン分画が最も多く，肝，脾ではフェリチンがこれに次ぎ，骨髄では SII 分画がフェリチンより多

く，腎皮質・消化器粘膜ではフェリチンと SII 分画の鉄量に有意の差がなかつた．フェリチン，ヘモジデリン以外の非ヘミン鉄の存在は従来考えられているほど少なくないと思われる．

5) 肝の非ヘミン鉄交替率は他臓器に比べて最も高く，貯蔵鉄代謝で最も重要な役割を演じている．投与した放射性鉄の15.6～25.8%が肝に分布し，血清鉄からくる鉄は主として肝に，ことにそのフェリチンとして導入される．

6) 脾の非ヘミン鉄代謝は肝・骨髄に比べるとかなり低く，フェリチンの代謝が最も活発であるが，ヘモジデリン分画や SII 分画の鉄も比較的早期に他分画あるいは流血中へ移行し，活発な動きが認められる．

7) 骨髄の非ヘミン鉄代謝は肝に次いで高く，ことに SII 分画がフェリチン同様活発な代謝を示し，初期にはヘモジデリン分画もフェリチンよりも高い交替率を示す．

8) 消化管粘膜の非ヘミン鉄代謝は小腸が比較的活発で，胃粘膜・大腸の代謝は低く，分画別では SII 分画がフェリチン，ヘモジデリンよりも高い交替率を示した．消化管粘膜，ことに小腸は質的にも量的にも貯蔵鉄代謝に大きな役割を演ずると思われる．

9) 腎皮質の非ヘミン鉄代謝は低く，腎皮質に入つた鉄は比較的早期に再び流血中へ移行すると考えられる．

10) 骨髄全鉄の交替率は非常に高く，骨髄におけるヘミン鉄代謝はきわめて活発である．

11) 静脈内に投与した放射性鉄は3時間後に流血中の赤血球に認められ，6時間以後においてその移行は急速に進むものと思われる．

## 主要文献


1) Hahn, P.F., Granick, S., Bale, W.F. and Michaelis, L.: Ferritin: Conversion of inorganic and hemoglobin iron in animal body. Storage function of ferritin iron as shown by radioactive and magnetic measurements. J. Biol. Chem. 150 : 407, 1943. — 2) Hampton, J.K.Jr.: Uptake of radioiron in tissue storage compounds in normal and hemosideric mice and its utilization for erythropoiesis. Am. J. Phisiol. 176 : 20, 1954. — 3) Shoden, A., Gabrio, B.W. and Finch, C.A.: The relationship between ferritin and hemosiderin in rabbits and man. J. Biol. Chem. 204 : 823, 1953. — 4) Finch, C.A., Hegsted, C.E., Kinney, T.D., Teomas, E. D., Haskin, D., Finch, S. and Fluharty, R.G.: Iron metabolism: Pathophysiology of iron storage. Blood 5 : 983, 1950. —5) 須川 勇：放射性鉄による骨髄の造血機能と鉄代謝との関係に関する研究．内科宝函 4 : 84, 1957. —6) 永井輝夫：放射性鉄静注による鉄代謝の研究．日本内科学会雑誌44 : 778, 1955. — 7) 斎藤 宏，杉石正司，鷲野昌夫，饗庭 昭，寺田裕廸，伊神義行：$Fe^{55}$ 及び $Fe^{59}$ による貯蔵鉄の実験的研究． 第2回アイソトープ会議報告集，p. 316, 丸善，東京，1958. — 8) 田辺 茂：組織非ヘミン鉄の動態に関する実験的研究．京都府立医科大学雑誌59 : 769, 1956. —9) 増田正典，大川原康夫，ほか：放射性鉄を用いた組織非ヘミン鉄代謝の研究，実験術式とその検討，日新医学47 : 1960, 掲載予定． — 10) Yoneyama, M. and Konno, T.: Studies on non-hemin iron. J. Biochem. 40 : 377, 1953. — 11) 中島信次: 80°C温度による非ヘミン鉄の分劃定量，日本医科大学雑誌19 : 844, 1957. — 12) Brückmann, G. and Zondek, S.G.: Improved method for determination of non-hemin iron. J. Biol. Chem. 135 : 23, 1940. — 13) 斎藤正行：光電比色計による臨床化学検査．p. 73, 南山堂，東京，1952. — 14) Borgen, D.R. and Elvehjem, C.A.: Factors affecting the determination of inorganic iron in animal tissue. J. Biol. Chem. 119 : 725, 1937. —15) 奥野 浩：非ヘミン鉄に関する研究，大阪大学医学雑誌，8 : 975, 1956. — 16) 吉野芳夫：体液鉄の研究．臓器内非ヘミン鉄の測定．日本医科大学雑誌19 : 395, 1952. — 17) 水田 勝：再生不良性貧血（汎骨髄病症）の鉄代謝に関する臨床的並びに実験的研究．岡山医学会雑誌，68 : 1561, 1956. — 18) 山下徹行：瀉血貧血による貯蔵鉄分劃の変動について．日本医科大学雑誌，20 : 1059, 1953. — 19) 佐伯次生：鉄及び銅代謝に関する研究．広島医学 原著号7 : 1601, 1959.

# 放射性鉄を用いた鉄代謝の研究

## 第２編　四塩化炭素障害家兎の鉄代謝

京都府立医科大学第三内科学教室（指導：　増田正典教授）
大　川　原　康　夫

## STUDIES ON IRON METABOLISM WITH THE AID OF RADIOISOTOPE $Fe^{59}$
## II. IRON METABOLISM IN THE RABBITS POISONED WITH CARBON TETRACHLORIDE

BY

Yasuo Ōkawara

Department of Internal Medicine, Kyōto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. Masasuke Masuda M.D.)

**梗概**　第１編において，正常家兎の血清鉄，肝・脾・骨髄・消化管粘膜・腎皮質の非ヘミン鉄，骨髄全鉄ならびに血球鉄の代謝を追究したが，引き続き四塩化炭素障害家兎を用いて，肝実質障害時の鉄代謝を研究した．障害家兎では，血清鉄量の増加と，血清鉄の臓器への移行に遅延を認め，さらに骨髄全鉄，血球鉄の交替率は低下し，造血機能の抑制が認められた．貯蔵鉄代謝では，正常肝で鉄のとり込みに主導的な役割を演じていたフェリチンの減少と代謝抑制が著明で，障害肝ではヘモジデリン分画，$S_{II}$ 分画による鉄の導入が活発であつた．脾・骨髄の非ヘミン鉄代謝は各分画とも著しく抑制され，脾においてはヘモジデリンの著明な増加とフェリチンの減少を認め，骨髄の各分画非ヘミン鉄にも減少を認めた．消化管粘膜では造血機能が抑制されているにもかゝわらず，非ヘミン鉄代謝はむしろ活発であつた．さらに肝障害時には投與された放射性鉄が腎皮質にきわめて多く集まるという結果を得た．

### 緒　言

第１編において正常家兎の鉄代謝を追究したが，引き続いて本編では四塩化炭素障害家兎を用いた肝実質障害時の鉄代謝を研究した．

肝障害時の鉄代謝についてはすでに Reissmann[1]，奥村[2]，福井[3]，吉田[4] らによる報告があるが，臓器全量で肝に次いで多くの非ヘミン鉄を有する小腸などの消化管粘膜は研究の対象とされていない．私は鉄代謝系において消化管粘膜が演ずる役割は決して少なくないとの立場から，消化管粘膜を含めて各種臓器の非ヘミン鉄，血清鉄，骨髄全鉄，血球鉄の代謝を詳細に検討し，肝実質障害時の鉄代謝の一端を解明した．

さらに貯蔵鉄代謝において，主導的な役割を演じている肝を実験的に障害することによつて，肝ならびにその他臓器のヘミン鉄代謝にいかなる影響があるかを追究し，各臓器，各分画非ヘミン鉄が鉄代謝系において占める役割と意義についても同時に解明しようと試みた．

### 実験方法

体重２kg前後の白色雄性家兎に３％四塩化炭素オリーブ油１ml/kg を３日間背筋内に注射し，

注射終了後5日目に実験に供した．

第1編に述べた実験術式に従つて，20μc/kg の $Fe^{59}$ を耳静脈に投与し，その後3，6，12，24時間に家兎を瀉血致死せしめ，全血，血清，肝，脾，大腿骨骨髄，胃粘膜，小腸，大腸，腎皮質などを採取した．米山・紺野氏法により分画した各臓器の組織非ヘミン鉄，血清鉄，骨髄全鉄ならびに血球鉄について鉄量と放射能計数値を求め，$Fe^{59}$ 投与後の各時間5例の単位鉄濃度と放射能計数値より比放射能，相対比放射能を求めた．さらに各時間の相対比放射能より交替率曲線を描き，正常家兎における鉄代謝と比較検討した．

## 実験成績

### I　血清鉄代謝

第1表に示すように，四塩化炭素障害家兎（以下障害家兎と略記）の血清鉄量は1.97～2.65γ/ml であり，正常家兎の1.48～2.15γ/ml と比べて増加が認められる．

障害家兎の血清鉄比放射能の時間的推移を正常家兎と対比して第1図に示したが，障害家兎では各時間の比放射能が明らかに高く，さらに正常家兎にみられた $Fe^{59}$ 投与後12時間までの急速な減衰は著明でなく，24時間にかけて徐々に減衰していくのが認められる．

### II　組織非ヘミン鉄代謝

1)　各臓器における組織非ヘミン鉄量

第2表のように，障害家兎の各臓器の非ヘミン鉄量を正常家兎と比較して述べると，肝において

Table 1. Contents, radioactivites, specific activities and relative specific activities of serum iron in the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

| Hours after injection | 3 | 6 | 12 | 24 |
|---|---|---|---|---|
| γ Fe/ml | 2.65 | 2.32 | 2.55 | 1.97 |
| C.P.M./ml | 4200 | 2436 | 1509 | 712 |
| S. A. | 158500 | 105000 | 59180 | 36140 |

γ/Fe/ml; Amount of serum iron per ml.
C/min/ml; Counts of radioactive iron per minute per ml.
S.A.; Specific activity.

Figure 1. Time-course of the specific activity of serum iron in the rabbits poisoned with carbon tetrachloride after intravenous injection of radioactive iron

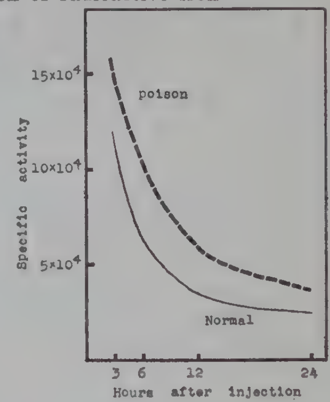



Table 2. Contents of total and fractionated non-hemin iron in various tissues of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

| | Hours | γ per g wet weight of tissue | | | | γ in whole tissue |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PI | PII | SII | Total | |
| Liver | 3 | 53.0 | 14.8 | 29.4 | 97.2 | 4141 |
| | 6 | 49.6 | 14.6 | 26.7 | 90.9 | 4772 |
| | 12 | 47.4 | 17.5 | 23.8 | 88.7 | 4524 |
| | 24 | 57.4 | 16.3 | 32.2 | 105.9 | 5507 |
| Spleen | 3 | 202.5 | 70.0 | 46.9 | 319.4 | 174 |
| | 6 | 150.5 | 70.8 | 41.2 | 262.5 | 499 |
| | 12 | 183.0 | 54.0 | 38.0 | 275.0 | 468 |
| | 24 | 194.0 | 51.8 | 57.0 | 302.8 | 273 |
| Bone marrow | 3 | 45.2 | 10.8 | 26.8 | 81.8 | |
| | 6 | 48.4 | 12.8 | 45.0 | 106.2 | |
| | 12 | 58.5 | 11.6 | 33.7 | 103.8 | |
| | 24 | 42.5 | 13.8 | 24.5 | 80.8 | |
| Gastric mucosa | 3 | 31.6 | 13.0 | 18.4 | 63.0 | 592 |
| | 6 | 23.8 | 10.3 | 11.2 | 45.3 | 566 |
| | 12 | 26.6 | 17.5 | 13.9 | 58.0 | 499 |
| | 24 | 29.5 | 14.6 | 14.6 | 58.7 | 528 |
| Small intestine | 3 | 15.6 | 8.0 | 12.0 | 35.6 | 2243 |
| | 6 | 18.5 | 10.1 | 15.0 | 43.6 | 2987 |
| | 12 | 19.8 | 11.4 | 11.2 | 42.4 | 2408 |
| | 24 | 21.2 | 9.8 | 10.0 | 41.0 | 2501 |
| Large intestine | 3 | 19.0 | 7.6 | 21.2 | 47.8 | 3279 |
| | 6 | 21.0 | 11.0 | 19.2 | 51.2 | 3558 |
| | 12 | 15.0 | 9.8 | 13.8 | 38.6 | 2625 |
| | 24 | 18.8 | 13.1 | 18.8 | 50.7 | 3346 |
| Renal cortex | 3 | 39.8 | 9.4 | 15.5 | 64.7 | 673 |
| | 6 | 37.0 | 13.3 | 20.0 | 70.3 | 752 |
| | 12 | 38.3 | 11.2 | 21.8 | 71.3 | 592 |
| | 24 | 45.8 | 7.8 | 16.0 | 69.6 | 661 |

は $P_{II}$ 分画は明らかに減少し，$P_{I}$ 分画に増減はなく，$S_{II}$ 分画に軽度の増加傾向を認めるが，総非ヘミン鉄単位濃度に増減はない．脾においては $P_{I}$ 分画の鉄量が明らかに増加し，$S_{II}$ 分画にも増加が認められるが，$P_{II}$ 分画は減少し，総非ヘミン鉄単位濃度では増加を認める．骨髄では3分画とも鉄量が正常家兎よりも低く，従つて総非ヘミン鉄単位濃度も低い．消化管粘膜においては胃粘膜の $P_{I}$ 分画に増加を認あるが，$P_{II}$ 分画，$S_{II}$ 分画に増減なく，小腸では3分画とも正常家兎と大差なく，大腸では $S_{II}$ 分画に増加が認められる．腎皮質では $P_{II}$ 分画の鉄量が減少し，総非ヘミン鉄も減少を示す．

2）各臓器における組織非ヘミン鉄放射能計数値と放射性鉄の分布

Table 3. Radioactivities and distributions of intravenously injected radioactive iron in total and fractionated non-hemin iron of various tissues of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

| | Hours | Counts per minute per gram wet weight of tissue | | | | Counts/m in whole tissue | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PI | PII | SII | Total | | |
| Liver | 3 | 3384 | 415 | 2243 | 6042 | 257389 | 17.1 |
| | 6 | 3288 | 704 | 2453 | 2438 | 337575 | 19.4 |
| | 12 | 3366 | 1050 | 2532 | 6948 | 353653 | 22.0 |
| | 24 | 5188 | 786 | 4037 | 10011 | 520572 | 26.2 |
| Spleen | 3 | 846 | 343 | 321 | 1510 | 1208 | 0.1 |
| | 6 | 990 | 691 | 315 | 1996 | 3792 | 0.3 |
| | 12 | 1305 | 630 | 304 | 2239 | 3806 | 0.3 |
| | 24 | 966 | 584 | 230 | 1780 | 1602 | 0.1 |
| Bone marrow | 3 | 833 | 72 | 609 | 1509 | | |
| | 6 | 1040 | 179 | 1364 | 2583 | | |
| | 12 | 1242 | 191 | 951 | 2384 | | |
| | 24 | 582 | 280 | 378 | 1240 | | |
| Gastric mucosa | 3 | 239 | 36 | 129 | 404 | 3798 | 0.3 |
| | 6 | 208 | 38 | 154 | 400 | 5000 | 0.3 |
| | 12 | 360 | 81 | 239 | 680 | 5848 | 0.4 |
| | 24 | 372 | 75 | 239 | 686 | 6174 | 0.4 |
| Small intestine | 3 | 208 | 78 | 252 | 538 | 36729 | 2.4 |
| | 6 | 303 | 108 | 400 | 811 | 55554 | 3.2 |
| | 12 | 476 | 179 | 428 | 1083 | 61514 | 3.8 |
| | 24 | 681 | 188 | 415 | 1284 | 84744 | 4.3 |
| Large intestine | 3 | 72 | 34 | 211 | 317 | 21746 | 1.4 |
| | 6 | 134 | 63 | 246 | 446 | 30997 | 1.8 |
| | 12 | 145 | 69 | 217 | 431 | 29308 | 1.8 |
| | 24 | 160 | 62 | 343 | 565 | 37290 | 1.9 |
| Renal cortex | 3 | 582 | 64 | 317 | 963 | 10015 | 0.7 |
| | 6 | 759 | 139 | 526 | 1424 | 15237 | 0.9 |
| | 12 | 1111 | 201 | 837 | 2149 | 17836 | 1.1 |
| | 24 | 1703 | 194 | 899 | 2796 | 26562 | 1.3 |

%; Percentage to the total activity of injected radioactive iron.

第3表に示すように，障害家兎の肝においては $P_{II}$ 分画の放射能計数値は正常家兎に比べて著しく低く，$P_{I}$，$S_{II}$ 分画ではかえつて高い．投与した放射性鉄の17.1～26.2%が3～24時間にかけて障害家兎の肝非ヘミン鉄に分布し，正常家兎の分布とほとんど差異が認められない．脾における正常家兎の放射性鉄分布は 0.1～ 0.4%であるが，障害家兎では 0.1～ 0.3%とその分布は少ない．骨髄では全骨髄量を知り得なかつたので分布の割合は明らかでないが，各分画非ヘミン鉄の放射能計数値はいずれも正常家兎よりかなり低い．消化管粘膜ではいずれも正常家兎に比べて放射性鉄の分布が高く，ことに胃粘膜，大腸においてその傾向が強い．腎皮質にも 0.7～ 1.3%の放射性鉄が分布し，正常家兎の 0.1～ 0.3%に比べるとかなり分布が高い．

3）各臓器における組織非ヘミン鉄の交替率曲線

$Fe^{59}$ 投与後の各時間における障害家兎の，各臓器の分画ならびに総非ヘミン鉄の比放射能および相対比放射能は，第4表に示すとおりである．

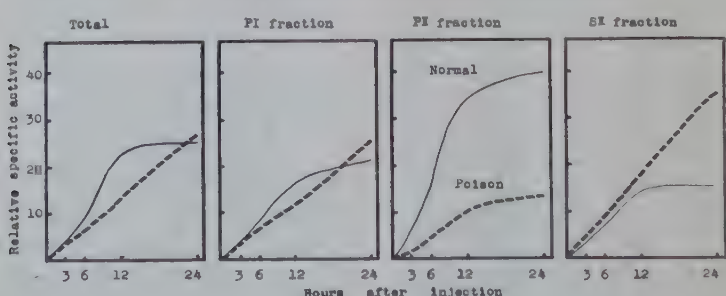
肝：　第2図に示すように，総非ヘミン鉄，$P_{I}$ 分画，$S_{II}$ 分画の交替率曲線は24時間にかけて直線的に上昇し，正常家兎にみられる12時間までの上昇は認められず，24時間における交替率は総非ヘミン鉄，$P_{I}$ 分画とも正常家兎よりも高いが著明な差ではなく，$S_{II}$ 分画では $Fe^{59}$ 投与後の各時間とも障害家兎の交替率が正常家兎よりも高く，24時間では約2倍の値を示している．$P_{II}$ 分画の交替率は正常家兎よりも著しく低く，24時間で約1/3の値を示すが，その交替率曲線は12時間まで上昇し，以後24時間にかけては水平に経過し，正常家兎の $P_{II}$ 分画と同じ態度を示している．分画別にみると，障害家兎の肝においては $S_{II}$ 分画の交替率が最も高く，$P_{I}$ 分画がこれに次ぎ，$P_{II}$ 分画は最も低い．

脾：　第3図に示すように，各分画非ヘミン鉄の交替率はいずれもきわめて低く，総非ヘミン鉄の交替率も24時間で正常家兎の約1/4の値を示して

Table 4. Specific activities and relative specific activities of total and fractionated non-hemin iron in various tissues of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

| | Hours | Specific Activity | | | | Relative Specific Activity | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PI | PII | SII | Total | PI | PII | SII | Total |
| Liver | 3 | 6385 | 2801 | 7631 | 6216 | 4.03 | 1.76 | 4.81 | 3.92 |
| | 6 | 6629 | 4823 | 9132 | 7074 | 6.31 | 4.59 | 8.70 | 6.74 |
| | 12 | 7101 | 6001 | 10639 | 7833 | 12.00 | 10.14 | 17.98 | 13.24 |
| | 24 | 9038 | 4823 | 12536 | 9453 | 25.01 | 13.35 | 34.71 | 26.16 |
| Spleen | 3 | 418 | 490 | 684 | 473 | 0.26 | 0.31 | 0.43 | 0.30 |
| | 6 | 658 | 976 | 765 | 760 | 0.62 | 0.93 | 0.73 | 0.72 |
| | 12 | 713 | 1167 | 800 | 814 | 1.20 | 1.87 | 1.35 | 1.38 |
| | 24 | 498 | 1127 | 404 | 587 | 1.37 | 3.12 | 1.12 | 1.62 |
| Bone marrow | 3 | 1843 | 669 | 2272 | 1845 | 1.16 | 0.42 | 1.44 | 1.16 |
| | 6 | 2149 | 1398 | 3033 | 2432 | 2.05 | 1.33 | 2.89 | 2.32 |
| | 12 | 2123 | 1646 | 2823 | 2297 | 3.59 | 2.78 | 4.77 | 3.88 |
| | 24 | 1369 | 2029 | 1543 | 1535 | 3.79 | 5.61 | 4.27 | 4.25 |
| Gastric mucosa | 3 | 756 | 277 | 701 | 641 | 0.48 | 0.17 | 0.44 | 0.40 |
| | 6 | 874 | 369 | 1376 | 883 | 0.83 | 0.56 | 1.31 | 1.08 |
| | 12 | 1353 | 463 | 1719 | 1172 | 2.29 | 0.78 | 2.90 | 1.98 |
| | 24 | 1261 | 514 | 1637 | 1169 | 3.50 | 1.43 | 4.53 | 3.23 |
| Small intestine | 3 | 1333 | 975 | 2100 | 1511 | 0.84 | 0.62 | 1.32 | 0.95 |
| | 6 | 1638 | 1069 | 2667 | 1860 | 1.56 | 1.02 | 2.54 | 1.77 |
| | 12 | 2404 | 1571 | 3821 | 2554 | 4.06 | 2.66 | 6.46 | 4.32 |
| | 24 | 3212 | 1918 | 4150 | 3132 | 8.89 | 5.31 | 11.49 | 8.67 |
| Large intestine | 3 | 379 | 447 | 995 | 663 | 0.24 | 0.28 | 0.63 | 0.42 |
| | 6 | 652 | 573 | 1281 | 871 | 0.62 | 0.54 | 1.22 | 0.83 |
| | 12 | 967 | 704 | 1572 | 1117 | 1.63 | 1.19 | 2.66 | 1.89 |
| | 24 | 851 | 473 | 1824 | 1114 | 2.36 | 1.31 | 5.05 | 3.08 |
| Renal cortex | 3 | 1462 | 681 | 2045 | 1488 | 0.92 | 0.43 | 1.29 | 0.94 |
| | 6 | 2051 | 1045 | 2630 | 2026 | 1.95 | 1.00 | 2.50 | 1.93 |
| | 12 | 2901 | 1795 | 3839 | 3014 | 4.90 | 3.03 | 6.49 | 5.09 |
| | 24 | 3718 | 2487 | 5619 | 4017 | 10.29 | 6.88 | 15.55 | 11.12 |

Figure 2. Turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in liver of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride




いる．

骨髄：　第4図に示すように，3分画とも交替率は低下し，総非ヘミン鉄の交替率は24時間で正常家兎の約1/3の値を示している．

胃粘膜：　第5図に示すように，総非ヘミン鉄の交替率曲線は正常家兎よりも高く，24時間で約2倍の交替率を示し，PI 分画，SII 分画の交替率曲線も正常家兎より高く，特に PI 分画に著明な上昇を認める．PII 分画では正常家兎に比べて著変を認めない．

Figure 3. Turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in spleen fo the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

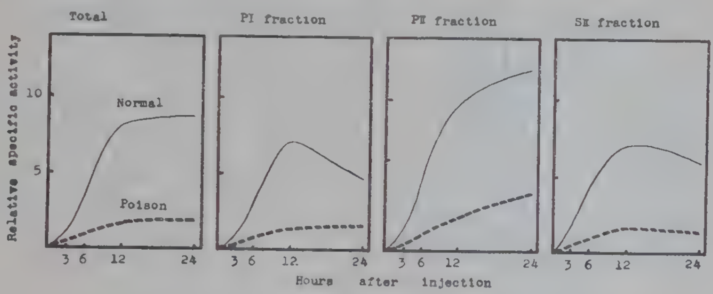



Figure 4. Turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in bone marrow of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

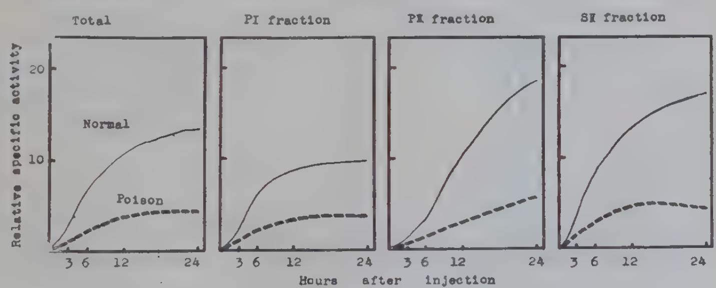
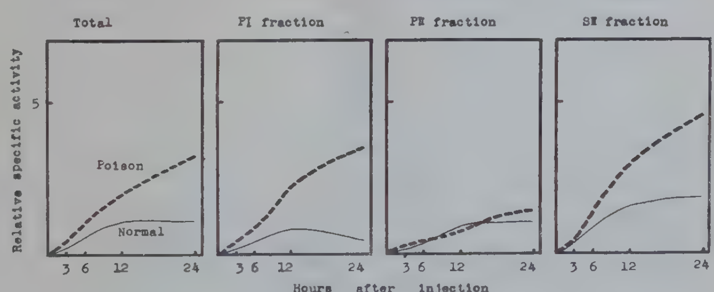



Figure 5. Turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in gastric mucosa of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride




小腸： 第6図に示すように，総非ヘミン鉄の交替率曲線は24時間にかけて漸次上昇し，24時間では正常家兎よりも高く；$P_{I}$ 分画の交替率曲線も24時間にかけて上昇を続け，24時間で約2倍の交替率を示す．$P_{II}$ 分画の交替率は24時間で正常家兎と大差を認めないが，正常家兎にみられる12時間までの急速な上昇はなく，12時間の交替率は正常家兎の約1/2である． $S_{II}$ 分画の交替率曲線は24時間にかけて直線的に上昇する傾向があり，正常家兎にみられる12時間までの急速な上昇はな

Figure 6. Turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in small intestine of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

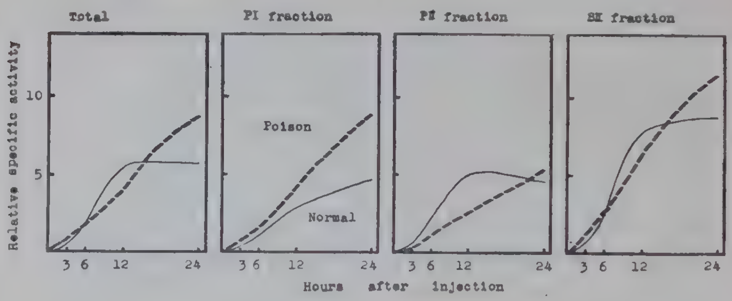



Figure 7. Turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in large intestine of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

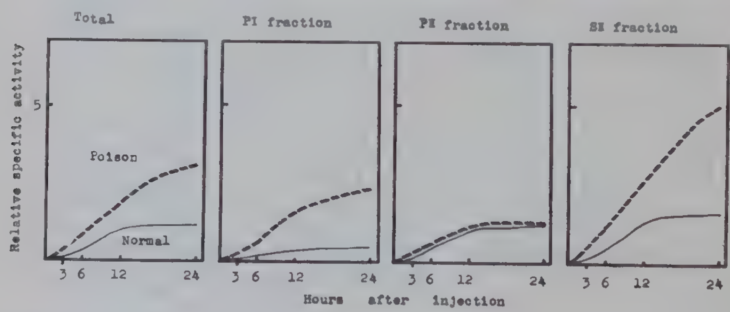
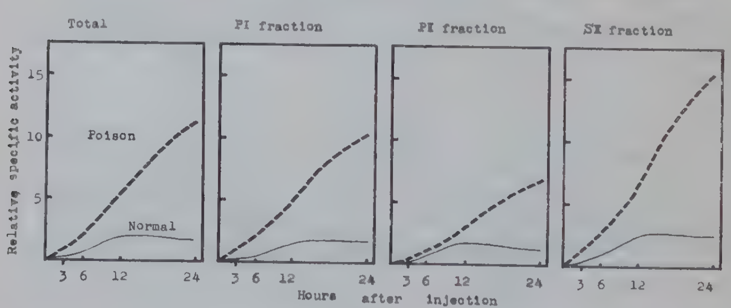



Figure 8. Turnover rate curves of total andfractionated non-hemin iron in renal cortex of therabbits poisoned with carbon tetrachloride




く，24時間の交替率は正常家兎よも高値を示している．

大腸：　第7図に示すように，PII 分画の交替率は正常家兎と大差なく，　総非ヘミン鉄，PI 分画，　SII 分画の交替率曲線は正常家兎よりも高く，24時間にむかって上昇するのを認める．

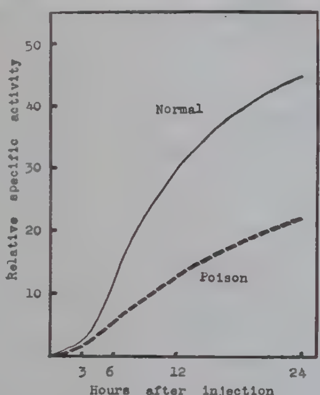
腎皮質：　第8図に示すように，各分画ならびに総非ヘミン鉄の交替率曲線は正常家兎よりも明らかに高く，24時間の交替率はいずれも正常家兎の4～6倍である．分画別にみると，　SII 分画

Table 5. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total iron in bone marrow of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

| Hours after injection | 3 | 6 | 12 | 24 |
|---|---|---|---|---|
| γ Fe/g | 196.8 | 176.2 | 154.6 | 175.0 |
| C.P.M. ml | 4430 | 9689 | 11403 | 13863 |
| S. A. | 2251 | 5499 | 7376 | 7922 |
| R.S.A. | 1.42 | 5.24 | 12.46 | 21.93 |

γ Fe/g; Amount of iron per gram wet weight of tissue.
C/min/g; Counts of radioactive iron per minute per g wet weight of tissue.
S.A.; Specific activity.
R.S.A.; Relative specific activity.

Figure 9. Turnover rate curve of total iron in bone marrow of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride




が最も高く，PI，PII 分画の順でこれに次いでいる．

Ⅲ 骨髄全鉄の代謝

第5表に示すように，障害家兎の骨髄全鉄の単位濃度は 154.6～196.8γ/g であり，正常家兎の 187.3～232.6γ/g と比べて低い．

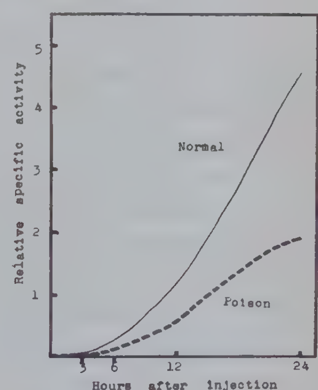
その交替率曲線も第9図に示すように，正常家兎よりも低く，$Fe^{59}$ 投与後24時間の交替率は約1/2である．障害家兎の骨髄総非ヘミン鉄の交替率と比べると，骨髄全鉄の交替率は24時間で約5倍である．

Table 6. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total iron in erythrocyte of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

| Hours after injection | 3 | 6 | 12 | 24 |
|---|---|---|---|---|
| γ Fe/ml | 477.7 | 447.5 | 383.9 | 413.2 |
| C.P.M./ml | 196 | 371 | 1317 | 2855 |
| S. A. | 41 | 83 | 343 | 691 |
| R.S.A. | 0.03 | 0.08 | 0.58 | 1.91 |

γ Fe/ml; Amount of iron per ml.
C/min/ml; Counts of radioactive iron per minute per ml.
S.A.; Specific activity.
R.S.A.; Relative specific activity.

Figure 10. Turnover rate curve of total iron in erythrocyte of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride




Ⅳ 血球鉄代謝

第6表に示すように，血球鉄の単位濃度は383.9～477.7γ/gで，正常家兎の 402.3～500.0γ/gに比べるとやゝ低いが，著明な変化ではない．

障害家兎においても正常家兎と同じように，$Fe^{59}$静注後3時間で流血中の赤血球に放射性鉄の出現を認めるが，その交替率曲線は第10図に示すように，正常家兎よりも低く，24時間の交替率は約1/2である．障害家兎の血球鉄交替率は，24時間で骨髄全鉄の約1/11である．

## 総括ならびに考案

障害家兎の血清鉄量は，正常家兎に比べて増加

が認められた．Reissmann ら[1] は四塩化炭素障害犬を用いて，肝実質障害時の血清鉄について研究し，障害後48時間から72時間を頂点として約1週間にわたり血清鉄の増加する事実を認め，肝壊死面積と血清鉄の増加率の間に相関関係を見出し，肝細胞壊死による貯蔵鉄の血中への遊出が血清鉄増加の原因であると述べている．この見解は奥村[2] によつて検討が加えられ，四塩化炭素投与後24時間と48時間の肝静脈および末梢動脈の血清鉄量を比較し，24時間では Reissmann ら[1]のいう肝からの鉄の送出が認められたが，48時間後では反対に鉄は肝に収容されていると報告している．このことから血清鉄増加の機序は，肝細胞の壊死にともなう廃残物処理のために全身の網内系が機能的に閉塞され，微量の鉄が血中に遊出することに対してもこれを充分に処理し得ないため血清鉄の増加を来たすものと推論している．

四塩化炭素障害時には貯蔵鉄の血中への遊出のほかに，血球の破壊による鉄供給源の増加の可能性もあり，さらに私の得た実験成績から明らかなように造血機能に抑制が認められるので，私は鉄供給源の増加と造血機能の抑制も血清鉄増加の原因の一つとして考慮されねばならないと考える．

血清鉄比放射能は $Fe^{59}$ 投与後の各時間において明らかに高値を示し，四塩化炭素障害時に血清鉄の造血臓器，鉄貯蔵臓器への移行は遅延すると考えられる．

肝の組織非ヘミン鉄においてはフェリチンの鉄量減少と交替率低下が著明で，正常肝で最も活発な代謝を営んでいたフェリチンが，四塩化炭素障害時に著明な代謝抑制をうけることがわかつた．これに反し，$S_{II}$ 分画では正常家兎よりも高い交替率を示し，ヘモジデリン分画も12時間までの交替率は正常家兎より低いが，24時間ではむしろ高く，四塩化炭素障害時にはこれら分画の鉄がフェリチンより活発な代謝を営み，障害家兎の肝への鉄収容には $S_{II}$ 分画やヘモジデリン分画が重要な役割を演じていると考えられる．

Shoden[3] は，フェリチンが比較的飽和されている場合には，新しく導入される鉄がヘモジデリンへも直ちに入り得ることを指摘している．私の得た成績でも，正常肝で鉄のとり込みに最も重要な役割を演じていたフェリチンが，四塩化炭素投与により著明な代謝抑制をうけ，その結果 $S_{II}$ 分画やヘモジデリン分画による鉄のとり込みが活発であつた．これらの事実は，生体の条件によつては $S_{II}$ 分画やヘモジデリン分画もフェリチン同様に鉄のとり込みに重要な役割を演ずることを物語るもので，Finch[4] が貯蔵鉄としての観点からは，フェリチンもヘモジデリンも機能的に差がないとの見解をとつていることと併せ考えてきわめて興味深い．

投与した放射性鉄の肝への分布は正常家兎とほゞ等しく，総非ヘミン鉄の交替率も24時間で大差はないが，12時間までは正常家兎より交替率が低く，初期の代謝抑制が認められる．障害家兎の肝における交替率曲線は直線的に上昇する傾向が強く，正常家兎にみられた12時間までの急速な上昇と，その後24時間にかけて水平に経過する傾向はなく，障害家兎の肝へ導入された鉄は再び流血中へ移行するという動きが少なく，経時的に蓄積される傾向が強いと推定できる．

さて，こゝで障害家兎の肝ヘモジデリン分画の代謝について考えてみると，放射能計数値，比放射能は正常家兎よりも明らかに高値を示すにもかゝわらず，相対比放射能をもつて論ずれば必ずしも正常家兎より活発な代謝を営むとは考えられない．その理由は四塩化炭素障害時に血清鉄の臓器への移行が遅延する結果，血清鉄比放射能が正常家兎よりも明らかに高く，このように放射能濃度の高い血清鉄からヘモジデリン分画へ導入された放射性鉄の放射能計数値，あるいは比放射能が高いことをもつて，直ちに代謝活性が高いとは考えることができないことにある．放射性鉄を用いた鉄代謝の研究において，私が交替率をもつて解明されねばならないと主張するゆえんもこゝにあるのである．

脾においてはフェリチンの鉄量が減少し，

Heilmeyer[5]も四塩化炭素障害時に脾のフェリチンが減少することを指摘している．しかし，ヘモジデリンの鉄量は著しく増加し，脾における鉄の固着が著明であつた．障害家兎の脾における非ヘミン鉄代謝は各分画とも著明な抑制をうけた．

骨髄においても各分画非ヘミン鉄量の減少と交替率低下が認められ，脾と同じようにその代謝は著明な抑制をうけることを知つた．

以上のように肝・脾・骨髄におけるフェリチンの減少と代謝抑制は，四塩化炭素投与によつて蛋白代謝が阻害され，その結果アポフェリチンの減少を招き，鉄ミセルとアポフェリチンの結合体であるフェリチンの減少と代謝抑制をもたらすものと考えられる．

Heilmeyer[5]は，ヘモジデローージスはフェリチンの減少とともに発生し，単に沈着鉄の増加のみを意味するものでないとの学説を発表し，田辺[6]もフェリチンの減少は同時にヘモジデリンの増加を伴ない，両者間には共軛的な量的関係が認められると報告している．一方，Finchら[4]はヘモジデリンの増量は総鉄量に著明な増加がないと起こらないと述べ，Shodenら[3]もフェリチンがある一定量以上に達して後に，はじめて余分の鉄はヘモジデリンに転換すると報告している．

私の得た成績では，脾においてフェリチンの減少とヘモジデリンの増加が認められ，田辺[6]，Heilmeyer[5]らの見解や報告とよく一致するが，肝，骨髄においてはフェリチンの減少を認めるにもかゝわらず，肝のヘモジデリン量は正常家兎と大差がなく，骨髄ではヘモジデリン量もむしろ減少し，フェリチンとヘモジデリンの共軛的な量的関係は認め得なかつた．

福井[7]は四塩化炭素障害ラッテの肝ヘモジデリンが，障害後72時間で増加すると報告しているが，障害後120時間の私の実験では肝ヘモジデリンの増量を認めなかつた．このことは正常家兎のヘモジデリン量の個体差がかなり大きいので，同一個体について追究することができない本実験では，相当著明な増減がなければ鉄量の変化を知ることができないが，少なくとも脾にみられたような著明なヘモジデリンの増量はこの時期の肝には認められないと思われる．吉田ら[8]は肝障害時における肝の非ヘミン鉄の減少は，主としてフェリチン分画鉄の減少に起因し，脾では非ヘミン鉄の増加をみたと報告している．

消化管粘膜では投与した放射性鉄の分布は正常家兎より明らかに高く，正常家兎できわめて低い交替率を示すに過ぎなかつた胃粘膜，大腸の交替率に上昇を認めた．すなわち胃粘膜と大腸においてはフェリチンの代謝は正常家兎と大差を認めないが，ヘモジデリン分画や SII 分画の代謝は正常家兎よりも活発であつた．鉄量でも胃粘膜のヘモジデリン分画，大腸の SII 分画に増加が認められた．小腸では鉄量に変化はなく，その代謝はフェリチン分画の $Fe^{59}$ 投与後12時間までの交替率が低下し，初期には代謝抑制が認められたが，24時間の交替率は正常家兎よりもむしろ高く，ヘモジデリン分画，SII 分画の代謝も正常家兎より活発であつた．障害家兎の小腸における各分画非ヘミン鉄の交替率曲線は，肝にもみられたように24時間にかけていずれも直線的に上昇する傾向が強く，正常家兎における導入された鉄が再び流血中へ放出される傾向は少ないものと考えられる．

以上のように，四塩化炭素障害時には消化管粘膜の組織非ヘミン鉄代謝は抑制をうけることが少なく，造血機能に抑制が認められるにもかゝわらず，消化管粘膜の非ヘミン鉄代謝はむしろ活発で，消化管粘膜に導入される鉄の多いことはきわめて興味深い．

腎皮質においてはフェリチンの鉄量に減少を認めたが，その代謝はヘモジデリン分画，SII 分画とともに正常家兎よりも活発で，腎に導入される鉄の多いことを知ることができる．投与した放射性鉄の分布も 0.7～1.3%であり，正常家兎の 0.1～0.3%と比べると著しく高い．佐伯[9]は肝障害時には静注された放射性鉄が腎に集まり，細尿管から吸収されて腎に沈着すると報告している．私の得た成績でも各分画の交替率曲線は24時間に

かけて上昇を続け，正常家兎の腎皮質にみられた12時間以後24時間にかけての交替率曲線の下降はなく，流血中へ再び放出されるよりも経時的に蓄積される傾向が強いと推定できるが，鉄量に著明な増加は認めなかつた．

骨髄全鉄，血球鉄の交替率はいずれも正常家兎より低く，四塩化炭素障害時に造血機能が抑制されることを知つた．

## 結論

肝実質障害時の鉄代謝を追究する目的で，四塩化炭素障害家兎の血清鉄，肝・脾・骨髄・消化管粘膜および腎皮質の組織非ヘミン鉄，骨髄全鉄ならびに血球鉄の代謝を放射性鉄を用いて追究し，次の結果を得た．

1） 障害兎家の血清鉄量は 197～ 265γ/dl であり，増加を認め，血清鉄の造血臓器，鉄貯蔵臓器への移行は遅延する．

2） 肝においては正常肝で最も活発な代謝を営んでいたフェリチンの鉄量減少と交替率低下が著しく，ヘモジデリン分画や $S_{II}$ 分画への鉄の導入が活発で，生体の条件によつてはヘモジデリン分画や $S_{II}$ 分画も鉄のとり込みに重要な役割を演ずる．

3） 脾においてはヘモジデリンの著明な増加とフェリチンの減少を認め，非ヘミン鉄代謝は各分画とも強い抑制をうける．

4） 骨髄の非ヘミン鉄は各分画とも減少し，それらの代謝はいずれも強く抑制される．

5） 消化管粘膜の非ヘミン鉄代謝は四塩化炭素障害時に抑制をうけ難く，ヘモジデリン分画や $S_{II}$ 分画の代謝はむしろ活発である．

6） 腎皮質の非ヘミン鉄代謝は各分画とも交替率が高く，投与した放射性鉄は四塩化炭素障害時に腎に多く集まる．

7） 骨髄全鉄，血球鉄の交替率は低下し，造血機能に抑制を認める．

## 主要文献

1） Reissmann, K.R., Diamond, E.G., Boley, J., Christianson, J.F. and Delp, M.H.: Serum iron in experimental hepatocellular necrosis. J. Lab. & Clin. Med. 43 : 572, 1954. ―2） 奥村英生：肝障害時における鉄代謝. 日本内科学会雑誌46 : 1097, 1957. ―3） 福井定光，奥野 浩，大中博和：肝障害時における鉄代謝. 日本消化機病学会雑誌52 :536，1955. ―4） 吉田弘平，松谷 弘，門山栄昇，清野友三郎，富山元三郎，森田達郎：肝内障害部位と窒素類ならびに鉄，銅代謝との関係について. 日本内科学会雑誌 44 : 441, 1957. ―5） Shoden, A., Gabrio, B.W. and Finch, C.A.: The relationship between ferritin and hemosiderin in rabbits and man. J. Biol. Chem. 204 : 823, 1953. ―6） Finch, C.A., Hegsted, C.E., Kinney, T.D., Thomas, E.D., Haskin, D., Finch, S. and Fluharty, R.G.: Iron metabolism: Pathophysiology of iron storage. Blood 5 : 983，1950. ―7） Heilmeyer, L.: Ferritin の研究. 日本内科学会雑誌44： 910，1955. ―8） 田辺茂：組織非ヘミン鉄の動態に関する実験的研究. 京都府立医科大学雑誌59： 769，1956. ―9） 佐伯次生：鉄及び銅代謝に関する研究. 広島医学 原著号7 :1601，1959.

# 放射性鉄を用いた鉄代謝の研究

# 第3編 正常ならびに四塩化炭素障害家兎の鉄代謝に及ぼす瀉血の影響

京都府立医科大学第三内科学教室（指導： 増田正典教授）
大 川 原 康 夫

# STUDIES ON IRON METABOLISM WITH THE AID OF RADIOISOTOPE $Fe^{59}$
# III. THE INFLUENCE OF DEPLETION UPON IRON METABOLISM OF NORMAL RABBITS AND THE RABBITS POISONED WITH CARBON TETRACHLORIDE

BY
Yasuo Ōkawara
Department of Internal Medicine, Kyōto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof.: Masasuke Masuda M.D.)

**梗概** 本編では正常ならびに四塩化炭素障害家兎の鉄代謝に及ぼす瀉血の影響を追究し，瀉血時の貯蔵鉄動員について検討した．瀉血後12時間にすでに造血機能の促進を認め，瀉血後の血清鉄比放射能の低下はそれぞれの非瀉血家兎より著しく，血清鉄が造血に利用されると推定した．瀉血による貯蔵鉄の動員は正常家兎では肝のフェリチン，小腸の各分画非ヘミン鉄に認められ，障害家兎では小腸をはじめとして，四塩化炭素障害時に鉄の導入が活発であつた肝のヘモジデリン分画，胃粘膜・大腸・腎皮質の各分画非ヘミン鉄に認められた．生体の主な鉄吸収部位である小腸の非ヘミン鉄は瀉血による血清鉄量の低下に反応してすみやかに血中に放出され，粘膜細胞の鉄濃度の低下をはかり，新たな鉄の吸収に備えると推論した．また臓器全量に保有される鉄量において肝に次ぐ小腸に速かな動員利用の傾向が認められることは，小腸が鉄の吸収のみでなく造血にも関興して大きな役割を演ずることを示唆するものである．

## 緒 言

第1編において正常家兎の鉄代謝を追究し，消化管粘膜の組織非ヘミン鉄単位濃度は低いが，臓器全量には肝についで多くの非ヘミン鉄が存在し，鉄貯蔵，代謝に占めるその役割は決して少なくないと考え，またフェリチン，ヘモジデリン以外の非ヘミン鉄も従来考えられているほど少なくなく，臓器によつては相当活発な代謝を営んでいることを知つた．

また第2編において四塩化炭素障害家兎を用いて肝実質障害時の鉄代謝を追究し，正常肝において最も活発な代謝を営んでいたフェリチンに著明な代謝抑制を認め，ヘモジデリン分画や $S_{II}$ 分画への鉄導入が活発であり，さらに四塩化炭素投与によつて造血機能に低下が認められるときに，消化管粘膜の非ヘミン鉄代謝はむしろ活発である

ことを知つた．

引き続いて私は各臓器，各分画非ヘミン鉄が鉄代謝系に占める意義と，従来まで等閑に附されていた消化管粘膜が貯臓鉄代謝に占める役割を解明する目的で，正常ならびに四塩化炭素障害家兎の鉄代謝に及ぼす瀉血の影響を研究し，瀉血時にどの臓器の，どの分画の貯蔵鉄が動員利用されるかを追究した．

瀉血貧血時の貯蔵鉄量の変動については山下[1]が，さらにその鉄代謝については永井[2]，Finchら[3]が追究しているが，これらの報告はいずれも貯蔵鉄量が明らかな減少を来たすほど多量の瀉血を行なつて研究されたものである．

このように多量の瀉血による貧血時の鉄代謝を解明することは本実験の目的ではないので，私はたゞ一度の瀉血が鉄代謝にいかなる影響を及ぼすかを放射性鉄を用いて追究し，瀉血による貯蔵鉄の動員から各臓器，各分画非ヘミン鉄が鉄代謝系に占める意義と役割を解明しようと試みたのである．かゝる見地にたつて瀉血の鉄代謝に及ぼす影響を消化管粘膜を含めて詳細に追究された報告が未だ認められず，その必要性を痛感したからである．

## 実験方法

第1編および第2編に述べた実験術式に従つて，正常ならびに四塩化炭素障害家兎に20$\mu$c/kgの $Fe^{59}$ を耳静脈に投与し，その後12時間に10 ml/kgの割合で耳静脈より瀉血し，直ちに瀉血量と同量の生理的食塩水を静脈内に投与した．$Fe^{59}$ 投与後24時間，すなわち瀉血後12時間に家兎を瀉血致死せしめ，肝・脾・骨髄・胃粘膜，小腸・大腸・腎皮質の分画非ヘミン鉄，血清鉄，骨髄全鉄ならびに血球鉄について，鉄量と放射能計数値を測定し，比放射能ならびに相対比放射能を求め，交替率曲線を描いた．瀉血した正常家兎（以下瀉血家兎と略記）ならびに瀉血した四塩化炭素障害家兎（以下瀉血障害家兎と略記）の鉄量と，交替率は，$Fe^{59}$ 投与後12時間までは第1編および第2編に述べたそれぞれの非瀉血家兎と同一条件であり，瀉血後12時間の鉄量と交替率の変化を $Fe^{59}$ 投与後24時間において，それぞれの非瀉血家兎と比較検討し，瀉血による影響を検討した．

## 実験成績

### I 正常家兎の鉄代謝に及ぼす瀉血の影響

#### 1) 血清鉄代謝に及ぼす影響

第1表に示すように，瀉血家兎の血清鉄量は瀉血前，すなわち $Fe^{59}$ 投与後12時間には2.06$\gamma$/mlであり，瀉血生理的食塩水静注後5分では1.73 $\gamma$/mlと減少し，24時間値では1.09$\gamma$/mlとさらに減少するのが認められる．

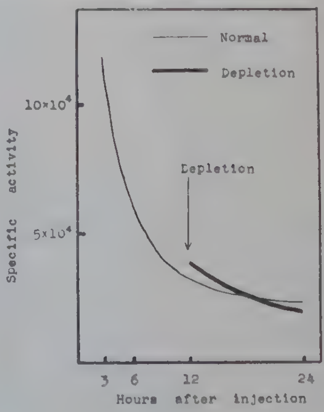
瀉血家兎の血清鉄比放射能の時間的推移を正常家兎と対比して第1図に示したが，瀉血家兎では12時間から24時間にかけて正常家兎よりも比放射能の低下が著しく，24時間の比放射能も低値である．瀉血5分後の血清鉄量，放射能計数値はとも

Table 1. Contents, radioactivities and specific activities of serum iron in normal rabbits after depletion

| Hours after injection | 12 | After depletion | 24 |
|---|---|---|---|
| $\gamma$ Fe per ml | 2.06 | 1.73 | 1.09 |
| Counts per minute per ml | 797 | 668 | 199 |
| Specific activity | 38690 | 38610 | 18260 |

After depletion; 5 minutes after depletion and injection of physiological saline.

Figure 1. The influence of depletion upon time-course of the specific activity of serum iron in normal rabbits



に瀉血前よりも低いが，その比放射能は瀉血前と大差を認めない．

Table 2. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total and fractionated non-hemin iron in various tissues of normal rabbits after depletion, 24 hours after injection of radioactive iron

| | | $P_{I}$ | $P_{II}$ | $S_{II}$ | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| Liver | γ Fe/g | 46.5 | 34.5 | 28.0 | 109.0 |
| | C.P.M./g | 1983 | 1941 | 914 | 4748 |
| | S. A. | 4265 | 5626 | 3264 | 4356 |
| | R.S.A. | 23.36 | 30.81 | 17.88 | 23.86 |
| Spleen | γ Fe/g | 132.0 | 98.3 | 36.3 | 266.6 |
| | C.P.M./g | 1103 | 1989 | 346 | 3438 |
| | S. A. | 836 | 2023 | 953 | 1290 |
| | R.S.A. | 4.58 | 11.08 | 5.22 | 7.06 |
| Bone marrow | γ Fe/g | 51.2 | 22.3 | 40.0 | 113.5 |
| | C.P.M./g | 842 | 758 | 1354 | 2954 |
| | S. A. | 1645 | 3399 | 3385 | 2603 |
| | R.S.A. | 9.01 | 18.61 | 18.54 | 14.26 |
| Gastric mucosa | γ Fe/g | 20.5 | 13.8 | 17.2 | 51.5 |
| | C.P.M./g | 2 | 20 | 80 | 102 |
| | S. A. | 10 | 140 | 465 | 198 |
| | R.S.A. | 0.05 | 0.77 | 2.54 | 1.08 |
| Small intestine | γ Fe/g | 14.5 | 20.1 | 23.0 | 57.6 |
| | C.P.M./g | 18 | 124 | 189 | 331 |
| | S. A. | 124 | 617 | 859 | 575 |
| | R.S.A. | 0.68 | 3.38 | 4.70 | 3.15 |
| Large intestine | γ Fe/g | 15.0 | 9.6 | 11.5 | 36.1 |
| | C.P.M./g | 8 | 7 | 56 | 71 |
| | S. A. | 53 | 73 | 487 | 197 |
| | R.S.A. | 0.29 | 0.40 | 2.67 | 1.08 |
| Renal cortex | γ Fe/g | 46.5 | 21.0 | 24.0 | 91.5 |
| | C.P.M./g | 143 | 70 | 123 | 336 |
| | S. A. | 308 | 247 | 513 | 367 |
| | R.S.A. | 1.69 | 1.35 | 2.81 | 2.01 |

2）各臓器の組織非ヘミン鉄代謝に及ぼす影響

肝：　第2表に示すように，組織非ヘミン鉄単位濃度は各分画とも正常家兎と大差を認めない．瀉血家兎の交替率曲線は第2図に示すように，正常家兎に比べて $P_{I}$, $S_{II}$ 分画では瀉血後に24時間にかけて軽度ではあるがさらに上昇し，$P_{II}$ 分画では24時間にかけて下降するのが認められ，総非ヘミン鉄でも軽度に下降するのが認められる．

脾：　第2表に示すように，非ヘミン鉄単位濃度は $P_{I}$, $S_{II}$ 分画ではいずれも正常家兎と変化はなく，$P_{II}$ 分画の鉄濃度では98.3γ/g で正常家兎の71.3〜96.8γ/g よりやゝ高値である．各分画ならびに総非ヘミン鉄の交替率曲線は第3図に示すように，$P_{I}$ 分画の24時間における交替率が高値を示すが，そのほかにはいずれも著しい交替率の変化は認められない．

骨髄：　第2表に示すように，非ヘミン鉄単位濃度は，$P_{I}$ 分画では51.2γ/g であり，正常家兎の56.3〜70.6γ/g に比べると低く，$P_{II}$ 分画では22.3γ/g で16.0〜21.2γ/g に比べてやゝ高く，$S_{II}$ 分画の鉄濃度は40.0γ/g であり，正常家兎と差異を認めない．これら各分画ならびに総非ヘミン鉄の交替率曲線は第4図に示すように，正常家兎と大差を認めない．

胃粘膜：　第2表に示すように，$S_{II}$ 分画の鉄濃度が正常家兎よりも 0.3γ/g 高いが，他の分画鉄単位濃度に変化はない．その交替率曲線は第5

Figure 2. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in liver of normal rabbits

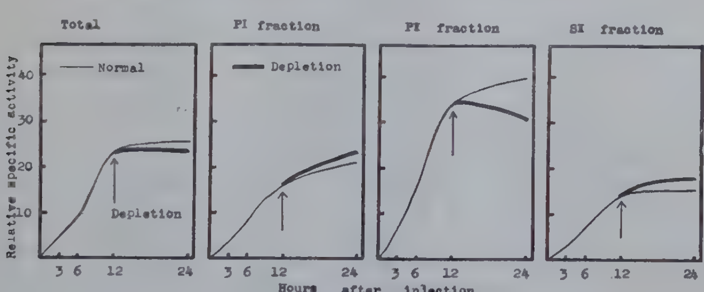


Figure 3. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in spleen of normol rabbits

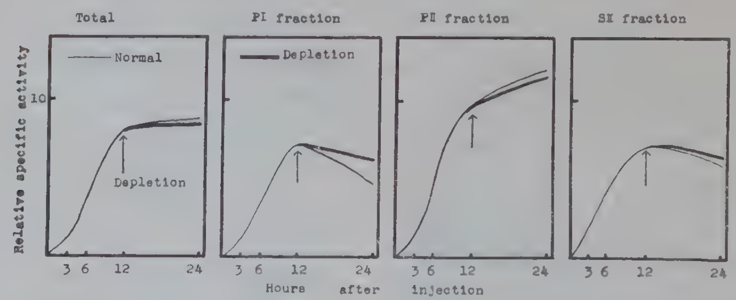



Figure 4. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in bone marrow of normal rabbits

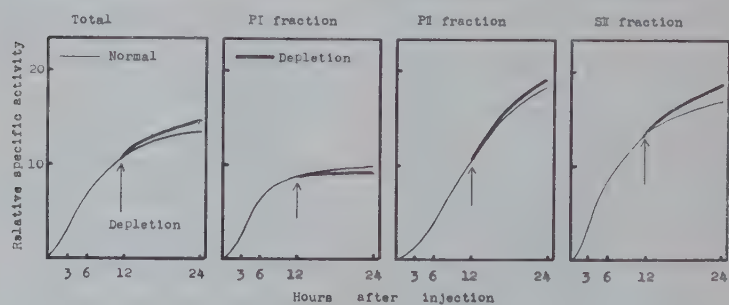
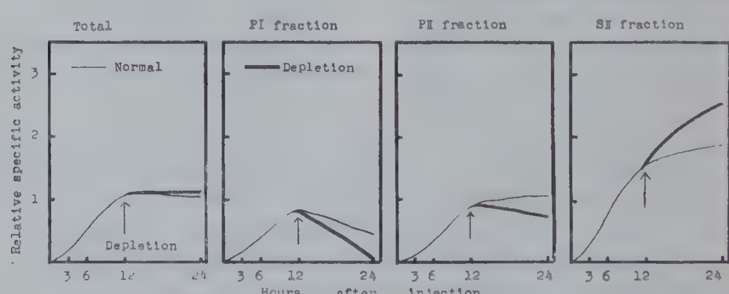



Figure 5. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in gastric mucosa of normal rabbits




図に示すように，PI, PII 分画では瀉血により24時間にかけて下降するが，SII 分画では上昇が認められ，総非ヘミン鉄では正常家兎と大差を認めない．

小腸： 第2表に示すように，非ヘミン鉄単位濃度は正常家兎と変化はないが，その交替率曲線は第6図に示すように，PI, PII, SIIの各分画とも瀉血後，24時間にかけて下降が認められ，総非ヘミン鉄の交替率曲線も下降する．

大腸： 第2表に示すように，SII 分画の鉄濃度が正常家兎よりも 1.4γ/g 高いが，他の分画鉄単位濃度に変化はない．その交替率曲線は第7図



Figure 6. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in small intestine of normal rabbits

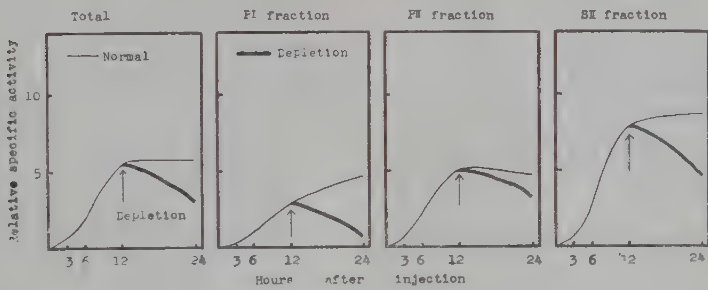



Figure 7. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in large intestine of normal rabbits

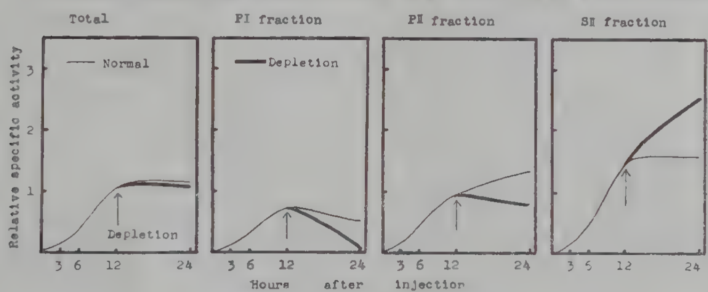
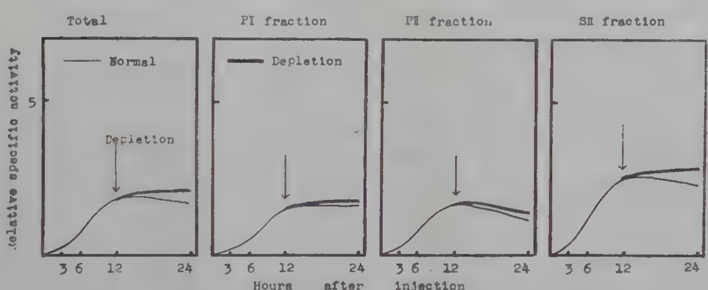



Figure 8. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in renal cortex of normal rabbits




に示すように，$P_{I}$, $P_{II}$ 分画では瀉血により24時間にかけて下降するが，$S_{II}$ 分画では上昇が認められ，総非ヘミン鉄の交替率曲線は正常家兎と大差を認めない．

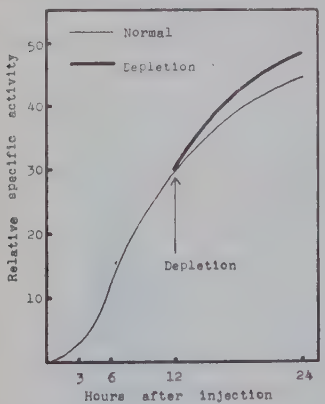
腎皮質： 第2表に示すように，$S_{II}$ 分画の鉄濃度は24.0γ/g であり，正常家兎の16.6～23.0γ/g に比べるとやゝ高いが，$P_{I}$, $P_{II}$ 分画では瀉血による貯蔵鉄量の変化を認めない．第8図に示すように，各分画ならびに総非ヘミン鉄ではいずれも瀉血により24時間にかけて交替率曲線が軽度ではあるが上昇する傾向を認める．

3） 骨髄全鉄の代謝に及ぼす影響

Table 3. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total iron in bone marrow of normal rabbits after depletion

| Hours after injection | 24 |
|---|---|
| γ Fe per gram wet weight of tissue | 192.0 |
| Counts per minute per gram wet weight of tissue | 16932 |
| Specific activity | 8819 |
| Relative specific activity | 48.32 |

Figure 9. The influence of depletion upon turnover rate curve of total iron in bone marrow of normal rabbits




第3表に示すように，瀉血家兎の24時間における骨髄全鉄の単位濃度は 192.0γ/g であり，正常家兎の 187.3～ 232.6γ/g に比べて増減を認めない．その交替率曲線は第9図に示すように，瀉血により24時間にかけて正常家兎よりもさらに上昇する．

4) 血球鉄代謝に及ぼす影響

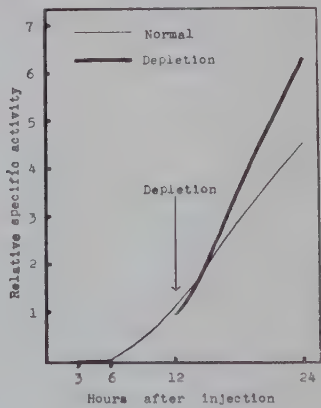
第4表に示すように，血球鉄量と放射能計数値は瀉血により低下するが，瀉血生理的食塩水静注後5分の血球鉄比放射能ならびに相対比放射能は瀉血前の12時間値と著変なく，第10図に示すように，瀉血により12時間から24時間にかけて，その交替率曲線は正常家兎より上昇する傾向がさらに強い．

Table 4. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total iron in erythrocyte of normal rabbits after depletion

| Hours after injection | 12 | After depletion | 24 |
|---|---|---|---|
| γ Fe per ml | 403.0 | 301.0 | 263.0 |
| Counts per minute per ml | 1533 | 1162 | 3032 |
| Specific activity | 380 | 386 | 1153 |
| Relative specific activity | 0.98 | 0.10 | 6.32 |

After depletion; 5 minutes after depletion and injection of physiological saline.

Figure 10. The influence of depletion upon turnover rate curve of total iron in erythrocyte of normal rabbits




Ⅱ 四塩化炭素障害家兎の鉄代謝に及ぼす瀉血の影響

1) 血清鉄代謝に及ぼす影響

第5表に示すように，瀉血障害家兎の血清鉄量は瀉血前，すなわち $Fe^{59}$ 投与後12時間では2.63γ/ml であるが， 瀉血5分後には 2.21γ/ml と減少し， $Fe^{59}$ 投与後24時間では1.12γ/mlとさらに減少するのが認められる．

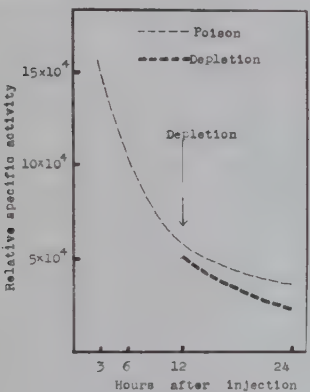
瀉血障害家兎の血清鉄比放射能の時間的推移を四塩化炭素障害家兎（以下障害家兎と略記）と対比して第11図に示したが，瀉血障害家兎の12時間から24時間にかけての比放射能の低下は障害家兎よりも著明であり，24時間における比放射能も低

Table 5. Contents, radioactivities and specific activities of serum iron in the rabbits poisoned with carbon tetrachloride after depletion

| Hours after injection | 12 | After depletion | 24 |
|---|---|---|---|
| γ Fe per ml | 2.63 | 2.21 | 1.12 |
| Counts per minute per ml | 1348 | 1128 | 312 |
| Specific activity | 51250 | 51040 | 23280 |

After depletion; 5 minutes after depletion and injection of physiological saline.

Figure 11. The influence of depletion upon time-course of the specific activity of serum iron in the rabbits poisond with carbon tetrachloride




値である．

2) 各臓器の組織非ヘミン鉄代謝に及ぼす影響

肝： 瀉血障害家兎の $Fe^{59}$ 投与後24時間における非ヘミン鉄濃度は第6表に示すように，PI, SII 分画は障害家兎と大差はないが，PII 分画の鉄濃度は18.2γ/g であり，障害家兎の14.6～17.5 γ/g に比べると軽度ではあるが高値である．瀉血により24時間にかけての交替率曲線は第12図に示すように，PI, SII 分画では障害家兎に比べて下降する傾向が強く，PII 分画は軽度ではあるが上昇し，総非ヘミン鉄の交替率曲線では軽度の下降を示す．

脾： 第6表に示すように，非ヘミン鉄単位濃度は障害家兎と差異を認めない．第13図に示すように，瀉血後24時間にむかう交替率曲線は PI, SII 分画では瀉血後障害家兎よりも上昇し，PII 分画には変化なく，総非ヘミン鉄では上昇するのを認めた．

骨髄： 第6表に示すように，非ヘミン鉄単位濃度は PII 分画では 15.2γ/g であり，障害家兎の10.8～13.8γ/g に比べると高く，PI, SII 分画では増減を認めない．第14図に示すように，瀉血後24時間にむかう各分画ならびに総非ヘミン鉄の

Table 6. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total and fractionated non-hemin iron in various tissues of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride after depletion, 24 hours after injection of radioactive iron

| | | PI | PII | SII | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| Liver | γ Fe/g | 50.7 | 18.2 | 31.6 | 100.5 |
| | C.P.M./g | 641 | 692 | 1955 | 5243 |
| | S. A. | 1264 | 3802 | 6187 | 5217 |
| | R.S.A. | 5.43 | 16.33 | 26.58 | 22.41 |
| Spleen | γ Fe/g | 165.0 | 69.3 | 52.6 | 286.9 |
| | C.P.M./g | 891 | 469 | 259 | 1619 |
| | S. A. | 540 | 677 | 493 | 564 |
| | R.S.A. | 2.32 | 2.91 | 2.12 | 2.42 |
| Bone marrow | γ Fe/g | 52.3 | 15.2 | 43.5 | 111.0 |
| | C.P.M./g | 502 | 190 | 535 | 1227 |
| | S. A. | 960 | 1250 | 1228 | 1105 |
| | R.S.A. | 4.12 | 5.37 | 5.27 | 4.75 |
| Gastric mucosa | γ Fe/g | 30.5 | 14.5 | 15.3 | 60.3 |
| | C.P.M./g | 4 | 10 | 141 | 155 |
| | S. A. | 13 | 69 | 922 | 257 |
| | R.S.A. | 0.06 | 0.30 | 3.96 | 1.10 |
| Small intestine | γ Fe/g | 13.0 | 13.5 | 13.0 | 39.5 |
| | C.P.M./g | 21 | 34 | 54 | 109 |
| | S. A. | 161 | 248 | 415 | 276 |
| | R.S.A. | 0.69 | 1.07 | 1.78 | 1.19 |
| Large intestine | γ Fe/g | 13.5 | 9.5 | 14.5 | 37.5 |
| | C.P.M./g | 23 | 22 | 68 | 113 |
| | S. A. | 170 | 232 | 469 | 301 |
| | R.S.A. | 0.73 | 1.00 | 2.01 | 1.29 |
| Renal cortex | γ Fe/g | 41.0 | 12.9 | 22.0 | 75.9 |
| | C.P.M./g | 254 | 20 | 382 | 656 |
| | S. A. | 619 | 155 | 1740 | 864 |
| | R.S.A. | 2.66 | 0.67 | 7.47 | 3.71 |

γ Fe/g; Amount of iron per g wet weight of tissue.

C/min/g; Counts of radioactive iron per minute per g wet weight of tissue.

S.A.; Specific activity.

R.S.A.; Relative specific activity.

Figure 12. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in liver of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

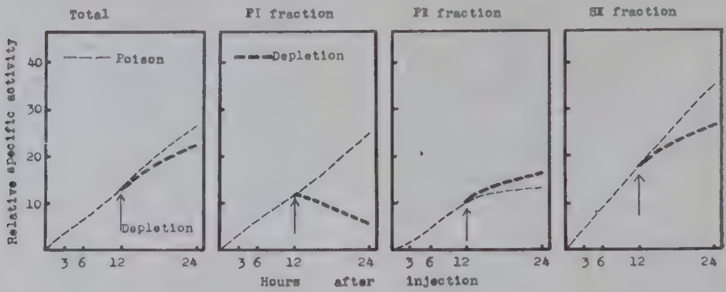



Figure 13. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in spleen of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

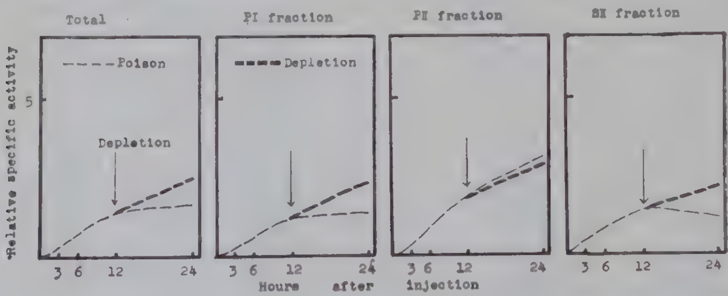
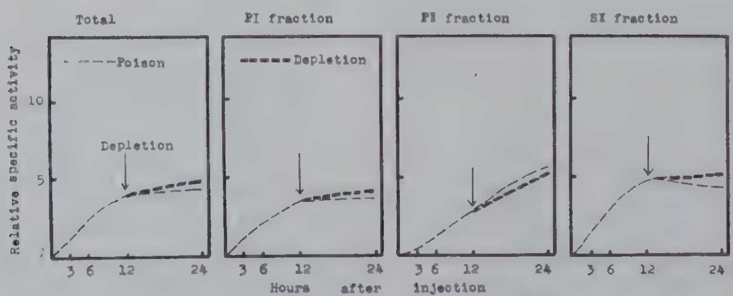



Figure 14. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in bone marrow of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride




交替率曲線はいずれも障害家兎と大差を認めない。

胃粘膜： 第6表に示すように，非ヘミン鉄単位濃度は各分画とも障害家兎と差異を認めない。

第15図に示すように，瀉血後24時間にむかう交替率曲線は PI, PII, SII の各分画とも障害家兎よりも下降し，特に PI, PII 分画に著明で，総非ヘミン鉄でも下降が認められる．

Figure 15. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in gastric mucosa of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

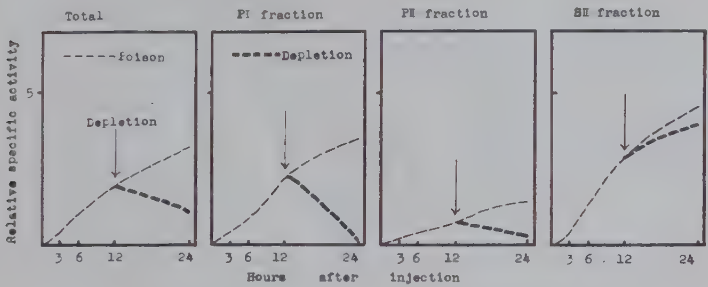



Figure 16. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in small intestine of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

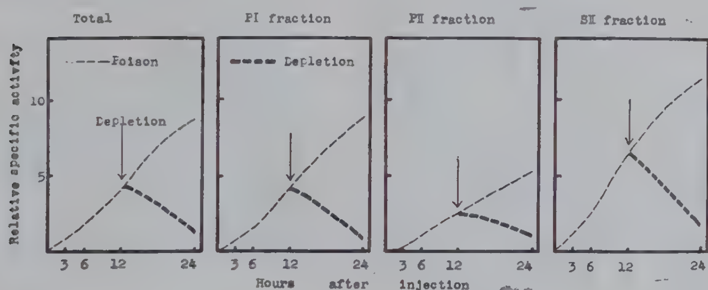
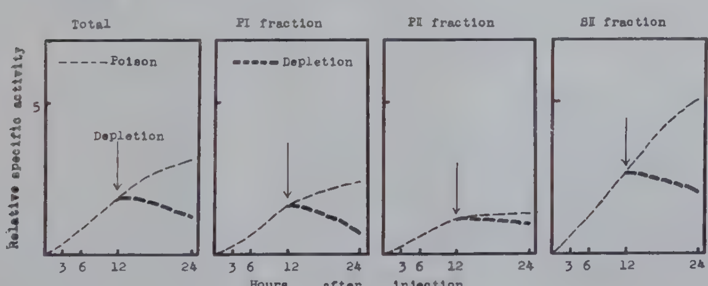
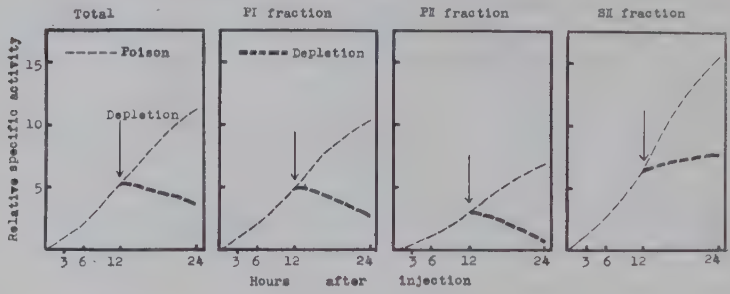



Figure 17. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in large intestine of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride




小腸：　第6表に示すように，$P_{I}$ 分画の鉄濃度は13.0γ/g であり，障害家兎の15.6～21.2γ/g に比べると減少し，$P_{II}$ 分画は13.5γ/g であり，障害家兎の 8.0～11.4γ/g に比べると高く，$S_{II}$ 分画には変化がなかつた．第16図に示すように，3分画とも瀉血後24時間にかけて交替率曲線は著

Figure 18. The influence of depletion upon turnover rate curves of total and fractionated non-hemin iron in renal cortex of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride




しく下降し，総非ヘミン鉄でも著明な下降を認める．

大腸：　第6表に示すように，PI 分画の単位濃度は13.5γ/gであり，障害家兎の15.0～21.0γ/gに比べると低いが，PII，SII 分画では変化を認めない．第17図に示すように，PII 分画では瀉血後24時間にかけて交替率曲線は軽度の下降を示し，総非ヘミン鉄，PI，SII 分画では瀉血後24時間にかけて障害家兎よりも著しい交替率曲線の下降を認めた．

腎皮質：　第6表に示すように，瀉血障害家兎の非ヘミン鉄濃度は PI，PII 分画では障害家兎と変化なく，SII 分画では22.0γ/g であり，障害家兎の15.5～21.8γ/g に比べるとやゝ高値である．第18図に示すように，腎皮質の各分画ならびに総非ヘミン鉄の交替率曲線は瀉血後24時間にかけて著明に下降する．

3)　骨髄全鉄の代謝に及ぼす影響

第7表に示すように，瀉血障害家兎の24時間における骨髄全鉄の単位濃度は 186.0γ/g であり，障害家兎の 154.6～ 196.8γ/g に比べて増減を認めない．第19図に示すように，その交替率曲線は瀉血後24時間にかけて障害家兎よりも上昇する傾向がさらに強い．

4)　血球鉄代謝に及ぼす影響

第8表に示すように，血球鉄量と放射能計数値は瀉血によりともに低下するが，瀉血生理的食塩

Table 7. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total iron in bone marrow of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride after depletion

| Hours after injection | 24 |
|---|---|
| γ Fe per gram wet weight of tissue | 186.0 |
| Counts per minute per gram wet weight of tissue | 11348 |
| Specific activity | 6101 |
| Relative specific activity | 26.21 |

Figure 19. The influence of depletion upon turnover rate curves of total iron in bone marrow of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

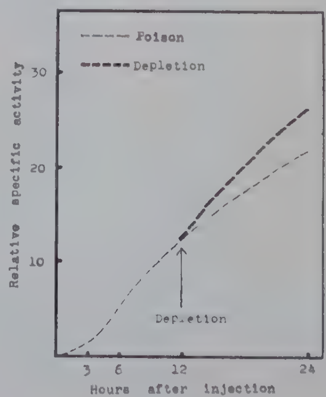


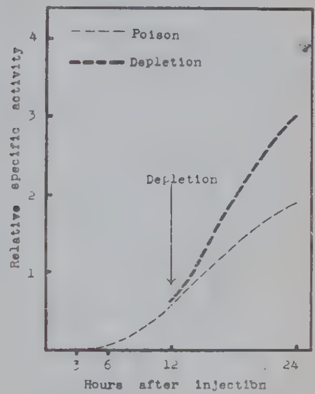
Table 8. Contents, radioactivities, specific activities and relative specific activities of total iron in erythrocyte of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride after depletion

| Hours after injection | 12 | After depletion | 24 |
|---|---|---|---|
| γ Fe per ml | 394.0 | 299.0 | 276.0 |
| Counts per minute per ml | 1239 | 1090 | 1952 |
| Specific activity | 314 | 365 | 707 |
| Relative specific activity | 0.61 | 0.72 | 3.03 |

After depletion; 5 minutes after depletion and iniection of physiological saline.

水静注後5分の血球鉄比放射能ならびに相対比放射能は瀉血前，すなわち12時間値と著変なく，第20図に示すように，瀉血後24時間にむかう交替率曲線は障害家兎よりも強く上昇する．

Figure 20. The influence of depletion upon turnover rate curve of total iron in erythrocyte of the rabbits poisoned with carbon tetrachloride

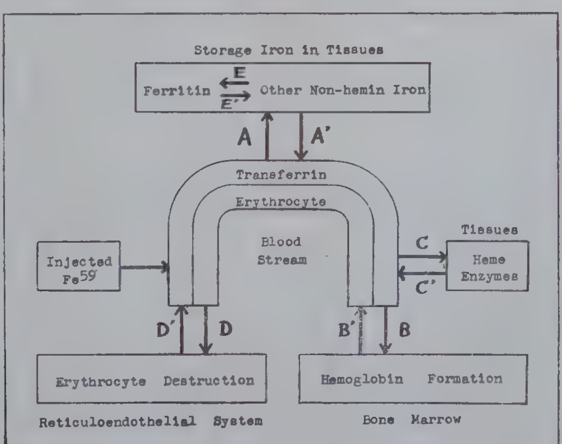



## 総括ならびに考案

瀉血による貯蔵鉄量の変動について，山下[1]はモルモットを用いて追究し，瀉血を繰り返すことによつて肝・脾・腎の貯蔵鉄は明らかに減少するが，分画別にみると総鉄量の方がフェリチン分画鉄に比べて遥かに減少することから，従来あまり考慮の払われていなかつたいわゆる易動鉄が思いのほか多いのではないかと推論し，さらに肝・脾・腎の鉄がほゞ近似の割合で失われていることから，これら三臓器は似かよつた鉄出動の potential をもつものと推論している．

また，永井[2]は放射性鉄静注後17日間に 150ml の瀉血を行ない，肝・脾・骨髄・十二指腸・腎皮質の臓器鉄がヘモジデリン，フェリチンとも利用されていることを認め，こゝでも肝が主役を演ずるが，フェリチンのみならずヘモジデリンも生体の赤血球合成に利用されることを指摘し，Finch ら[3]もこの事実を認めている．

Figure 21. Schematic outline of iron metabolism



このように大量の瀉血を行なつた場合に肝・脾・骨髄・腎皮質・十二指腸の貯蔵鉄はいずれも赤血球合成に利用されると思われるが，たゞ一度の瀉血による貯蔵鉄の動員はこれらの結果とはまた異なつた態度を示すと思われる．

私の得た実験成績では瀉血により正常家兎，障害家兎のいずれにおいてもその貯蔵鉄量に明らかな増減を認めたものはなかつた．このことは第1編，第2編の実験成績からも明らかなように，組織非ヘミン鉄量の個体差がきわめて大きいため，同一個体について追究することができない本実験では著明な鉄量の変化がない限り，貯蔵鉄量の変化を知り得ないことによる．一部の臓器非ヘミン鉄量ではそれぞれの非瀉血家兎が示す単位鉄濃度の範囲からはずれて多少とも増減を認めたものもあるが，これをもつて直ちに貯蔵鉄量の増加，あるいは減少と判断して，貯蔵鉄の動員をうんぬんすることは困難であると考えた．しかし，少なくとも本実験で行なつた10ml/kg程度の瀉血では，その後12時間において貯蔵鉄量に有意の変動がないことを示すものである．

以上のように，各臓器，各分画鉄の単位濃度に有意の増減を認め得なかつた時期においても，各臓器，各分画非ヘミン鉄の交替率曲線は瀉血後24時間にかけて，対照としたそれぞれの非瀉血家兎と異なつた態度を示し，瀉血が鉄代謝に及ぼす影響を知ることができる．

瀉血による貯蔵鉄の動員について述べるに先だつて，生体内鉄代謝の概要から，投与された放射性鉄の動きと交替率曲線の示す態度について考えてみたい．

第21図に示すように，静脈内に投与された$Fe^{59}$はトランスフェリチンとして流血中をめぐり，A,B,C の経路で鉄を必要とする臓器に移行し，血清中より消失していく．いま組織非ヘミン鉄の一分画であるフェリチンを例にとつて考えてみると，その交替率曲線は，①上昇する場合，②水平に経過する場合，③下降する場合，の三つの態度をとることがわかる．フェリチンへの鉄の導入はA,Eの経路で行なわれ，フェリチンからの鉄の送出は A′,E′ の経路で行なわれる．したがつて，交替率曲線が上昇を続ける①の場合の放射性鉄の動きは，A＋E＞A′+E′ という関係にあり，他分画あるいは血清中へ移行する鉄よりも，血清あるいは他分画から導入される鉄の方が多いと考えることができる．②の場合には A+E≒A′+E′，③の場合には A+E＜A′+E′という関係にある．単にフェリチン分画への放射性鉄の送出と導入の関係を知る目的であれば比放射能の時間的推移によつてもこれを知り得るが，このような放射性鉄の動きから生体の鉄代謝を追究する場合には，前駆物質の位置にある血清鉄比放射能の変化も考慮して，交替率によつて論じなければならないことはすでに私が強調したところである．以上述べたように，交替率曲線が示す三つの態度から放射性鉄の導入と送出関係を知ることができるので，生体の鉄の動きも推定することができる．すなわち瀉血により貯蔵鉄が動員利用されゝば，送出される鉄の動きは交替率曲線の下降となつて現われると考えられる．たゞ，こゝで注意しなければならないことは，交替率曲線の上昇は導入される鉄が送出されるものより多いことを意味するものゝ，その場合に鉄の送出がどの程度行なわれているかは放射性鉄を用いた実験でも明らかになし得ず，交替率曲線が下降する場合にもこれらと同様に導入される鉄がどの程度あるのかは明確にし得ない．

骨髄全鉄では B,B′ の経路で鉄の移動が行なわれ，血球鉄では B′,D の経路で鉄が移動するが，$Fe^{59}$ 投与後24時間までの本実験では赤血球の崩壊により再び血清中へ移行する D, D′ の鉄の移動に放射性鉄は関与しないと考えられる．

瀉血により正常家兎，障害家兎の血清鉄量はともに減少し，瀉血生理的食塩水静注後5分の血清鉄量の低下に比べると，瀉血12時間後の低下はさらに著しく，血清鉄比放射能の時間的推移も瀉血後，24時間にかけてそれぞれの非瀉血家兎より低下する傾向が強く，血清鉄の臓器への移行は促進されると思われる．血清鉄が鉄貯蔵臓器，造血臓

器のいずれに移行したかを直ちに明らかにすることはできないが，骨髄全鉄，血球鉄の交替率は上昇し，瀉血12時間後においてすでに造血機能に亢進が認められ，放射性鉄の血球中への移行も促進されているので，最も利用されやすいと思われる血清鉄が造血臓器へ速かに移行し，赤血球産出に利用されるのではないかと推定できる．

正常ならびに障害家兎の各臓器非ヘミン鉄の比放射能はいずれも瀉血後12時間，すなわち $Fe^{59}$ 投与後24時間でそれぞれの非瀉血家兎よりも低いが，このことが直ちに貯蔵鉄が動員利用されたことを示すとは考えられない．10ml/kg の瀉血によつて投与した放射性鉄の一部は血球鉄，血清鉄として体外に失われ，血中の放射能濃度の低下を招き，さらに瀉血後の血清鉄比放射能の低下はそれぞれの非瀉血家兎よりも著しく，瀉血家兎ならびに瀉血障害家兎の組織非ヘミン鉄比放射能は，当然この影響をうけて低下すると考えられるからである．

正常家兎の瀉血による貯蔵鉄の動員についてみると，肝ではフェリチンの交替率曲線が瀉血により24時間にかけて下降し，総非ヘミン鉄でも軽度の下降を認めたが，ヘモジデリン分画，$S_{II}$ 分画には軽度の上昇が認められた．正常家兎で最も高い交替率を示し，最も活発な代謝を営んでいたフェリチンが瀉血により血清鉄量が低下した場合に，他の分画非ヘミン鉄よりも速かに動員利用されると思われる．永井[2]，Finch[3] らの指摘するヘモジデリンの動員利用される傾向は 10ml/kg の瀉血後12時間ではまだ認められず，フェリチンが最も機能的であると考えることができる．

骨髄・脾・腎皮質の貯蔵鉄にはその交替率曲線からまだ動員利用される傾向が認められないにもかゝわらず，消化管粘膜では小腸の各分画非ヘミン鉄や胃粘膜，大腸のフェリチン，ヘモジデリン分画の交替率曲線が瀉血により24時間にかけて下降し，これら臓器の分画鉄が動員利用されたと推定できる．胃粘膜，大腸では $S_{II}$ 分画の交替率曲線が上昇し，総非ヘミン鉄では非瀉血家兎と著変がないため，ヘモジデリン分画やフェリチンと $S_{II}$ 分画の間の鉄の移行も考慮されねばならない．

Granick[4] の mucosal block の概念から，消化管粘膜の鉄吸収機序は粘膜細胞に保有される鉄量が重要な因子の一つであると考えられる．小腸の非ヘミン鉄はかゝるたゞ一度の瀉血による血清鉄量の低下に反応して速かに貯蔵鉄を血清中へ放出し，粘膜細胞の鉄濃度を低下せしめて，その本来の使命である鉄の吸収に備えるのではないかと考えられ，きわめて興味深いところである．

Hahn[5] らは正常な状態から急に重篤な貧血に陥らしめても24時間以内には鉄の吸収は毫も急速に行なわれないと述べているが，私の得た成績では瀉血後12時間で小腸の非ヘミン鉄が各分画ともに血清中へ放出され，新たな鉄の吸収に備えると考えられるにもかかわらず，まだその鉄量に有意の減少が認められないので，この時期に消化器粘膜の鉄吸収が促進されるかどうかは明らかでなく，別の立場から検討されねばならない問題である．

またこれらの事実は肝に次いで多くの非ヘミン鉄を保有する小腸の臓器鉄が，生体の鉄需要に応じて速かに動員利用されることを示し，小腸が単に鉄吸収の面で重要であるばかりでなく，生体内での造血にも関与してきわめて重要な役割を演ずることを示唆するものである．

障害家兎の瀉血による貯蔵鉄の動員についてみると，肝においては正常家兎で最も速かに動員されたフェリチン分画は障害家兎では瀉血後も交替率曲線に下降の傾向はなく，ヘモジデリン分画，$S_{II}$ 分画の交替率曲線が下降し，障害家兎ではヘモジデリン分画，$S_{II}$ 分画の非ヘミン鉄に動員される傾向が認められた．障害家兎で著明な代謝抑制をうけたフェリチンは瀉血によつて血清鉄量が低下し，さらに造血機能に亢進が認められるにもかかわらず，動員利用される傾向がなく，障害家兎の肝への鉄導入に大きな役割を演じていたヘモジデリンや $S_{II}$ 分画が生体の鉄需要に応じて動

員利用される傾向の強いことも興味深い.

骨髄・脾の非ヘミン鉄代謝は障害家兎でいずれも強く抑制されていたが，これら臓器の非ヘミン鉄は正常家兎同様，瀉血後も動員利用される傾向が認められなかつた.

障害家兎の小腸においても正常家兎にみられたように，瀉血後各分画非ヘミン鉄は速かに動員利用される傾向の強いことがわかつた.

四塩化炭素障害時に造血機能の抑制が認められたにもかゝわらず，かえつて高い交替率を示し，活発な代謝を営んでいた胃粘膜，大腸，腎皮質の非ヘミン鉄はヘモジデリン，フェリチン，SII 分画のいずれにおいても，瀉血後交替率曲線が下降し，これらの臓器に活発に導入された鉄は血清鉄量の低下に反応して，動員利用される傾向もまた強いと考えられる.

生体の主な鉄吸収部位である小腸において，正常家兎，障害家兎のいずれも瀉血による血清鉄量の低下に反応して貯蔵鉄を血中に放出する傾向が強く，瀉血による鉄の損失に対して，新たに鉄を吸収すべく粘膜細胞の鉄濃度を低下せしめるものと考えられるが，小腸の各分画非ヘミン鉄にひとしく放出される傾向が認められたことから，小腸における鉄吸収の調節は単にフェリチンのみが行なうものでなく，ヘモジデリン分画や SII 分画もこれに関与すると推定できる.

また，正常家兎で活発な代謝を営んでいた肝のフェリチンが，四塩化炭素障害時に強い代謝抑制をうけると，SII 分画やヘモジデリン分画による鉄の導入が活発となり，鉄の導入が活発であつた分画非ヘミン鉄は生体の鉄需要に応じてその放出も速かであるなど，生体の条件に応じてこれら各分画非ヘミン鉄は生体内鉄代謝の動的平衡を保つ上に，全く差のない機能を発揮し得ると考えられる.

正常ならびに障害家兎の脾，骨髄の非ヘミン鉄は瀉血後においても交替率曲線は下降を示さなかつた．投与された放射性鉄の動きと交替率曲線の示す態度についてはすでに述べたが，瀉血により鉄の導入，放出がともに活発になつた場合にも，その間に認められる放出と導入の差が交替率曲線の動きに現われるのみで，鉄の導入・送出がともに活発になつたことは知り得ないので，これらの点を考慮する必要はあるが，脾・骨髄の非ヘミン鉄は10ml/kg の瀉血後12時間では動員利用される傾向がないと考えざるを得ない.

ことに骨髄におけるヘモグロビンの形成には，トランスフェリンとして骨髄に運ばれた鉄がどのような形で利用されるかについては必ずしも明らかでないが，私が実験前に予想した骨髄フェリチンが最も速かに造血に利用されるのではないかとの期待は裏切られたようである.

瀉血後の血清鉄量の著明な低下は造血に血清鉄が速かに利用されたことを示すと考えられ，血清鉄が最も利用されやすい立場にあると思われる．血清鉄量の低下に伴なつて，正常家兎では肝のフェリチン，小腸の各分画非ヘミン鉄が血清鉄に移行し，障害家兎では鉄の導入が活発であつた肝のヘモジデリン分画，SII 分画，さらに小腸をはじめ胃粘膜，大腸などの消化管粘膜，腎皮質の各分画非ヘミン鉄が血清鉄に移行し，たゞ一度の10 ml/kg の瀉血によつても速かに動員利用されることを知つた.

## 結　論

正常ならびに四塩化炭素障害家兎の鉄代謝に及ぼす瀉血の影響について研究した.

$Fe^{59}$ 投与後12時間に 10ml/kg の瀉血を行ない，瀉血後12時間の血清鉄，肝・脾・骨髄・胃粘膜・小腸・大腸・腎皮質の非ヘミン鉄，骨髄全鉄，血球鉄について鉄量と交替率を求め，瀉血の鉄代謝に及ぼす影響から瀉血時の貯蔵鉄の動員について検討し，次の結果を得た.

1) 瀉血により血清鉄量，血清鉄比放射能は著しく低下し，血清鉄は速かに造血に利用されると思われる.

2) 瀉血後12時間において，骨髄全鉄，血球鉄の交替率は上昇し，造血機能に促進が認められ

る.

3) 各臓器の組織非ヘミン鉄単位濃度は10ml/kg の瀉血後12時間ではまだ有意の変動を示さない.

4) 正常家兎の肝では瀉血後フェリチンが最も速かに動員利用される傾向があり, ヘモジデリン, SII 分画にはまだその傾向がなく, フェリチンが最も機能的である.

5) 障害家兎の肝では代謝抑制を認めたフェリチンは瀉血後動員利用の傾向がなく, 鉄の導入が活発であつたヘモジデリン, SII 分画に動員利用される傾向があり, これら各分画非ヘミン鉄は生体の条件に応じて, それぞれその機能を発揮し得るものである.

6) 脾・骨髄の非ヘミン鉄は正常家兎, 障害家兎のいずれにおいても, 瀉血後動員利用される傾向がない.

7) 小腸の非ヘミン鉄は各分画とも瀉血後速かに動員利用され, 生体の主な鉄吸収部位である小腸は, 血清鉄量の低下に反応して貯蔵鉄を血中に放出し, 新たな鉄の吸収に備えると推定する.

8) 臓器全量で肝に次いで多くの鉄量を有する小腸の非ヘミン鉄に, 瀉血後動員利用される傾向の強いことは, 小腸の非ヘミン鉄が生体の鉄需要に応じて速かに造血に利用され, 小腸が造血にも関与して大きな役割を演ずることを示唆するものである.

9) 正常家兎の胃粘膜, 大腸ではヘモジデリン, フェリチンに瀉血後動員利用の傾向を認めたが, SII 分画の交替率が上昇するので, SII 分画への鉄の移行も考慮されねばならない.

10) 正常家兎の腎皮質非ヘミン鉄は, 瀉血後も動員利用される傾向がない.

11) 障害家兎で高い交替率を示し, 鉄の導入が活発であつた胃粘膜, 大腸, 腎皮質の非ヘミン鉄は生体の鉄需要に応じて, その放出も活発である.

## 主要文献

1) 山下徹行：瀉血貧血による貯蔵鉄分劃の変動について. 日本医科大学雑誌20：1059, 1953. —2) 永井輝夫：放射性鉄静注による鉄代謝の研究. 日本内科学会雑誌 44： 778, 1955. — 3) Finch, C.A., Hegsted, C.E., Kinney, T.D., Thomas, E.D., Haskin, D., Finch, S. and Fluharty, R.G.: Iron metabolism: Pathophysiology of iron storage. Blood 5 ; 983, 1950. — 4) Granick, S.: Ferritin: Increased of the protein apoferritin in the gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the regulation of iron absorption. J. Biol. Chem. 164 : 737, 1946. — 5) Hahn, P.F., Bale, W.F., Ross, J.F., Balfour, W.M. and Whipple, G.H.: Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract, Influence of anemia, anoxia and antecedent feeding. Distribution in growing dogs. J. Exper. Med. 78 : 169, 1943.

# 各種ホルモン剤の血漿脂肪量に及ぼす影響

国立宮城療養所（所長　畠山辰夫）
荒　井　　進

# EFFECTS OF VARIOUS HORMONE PREPARATIONS ON PLASMA LIPIDS

BY

Susumu Arai

National Miyagi Sanatorium (Director: Tatsuo Hatakeyama, M.D.)

**梗概**　主要なる10種のホルモン剤を健常家兎に投與し，血漿脂質における変動を，総脂肪及び総コレステロール量につき12時間に亘り観察した．脂質の減少を来たすホルモンには，腦下垂体向性腺ホルモン，Insulin，甲状腺ホルモン，Cortisone及び性ホルモン(Testosterone, Estrogen, Progesterone)があり，いずれも注射後4時間目に最低値に達し，水溶液性の製剤では，その後漸次脂質量の回復が認められるが，効力持続性の懸濁液では，4時間以後も引続きその最低量を維持する．血漿脂質を増加せしめるホルモンには，Adrenalin，腦下垂体後葉ホルモン及びＡＣＴＨがあり，Adrenalinでは注射後20分で血漿脂質量は最高となり，その後次第に減少するが，この際コレステロールのみは3時間後まで高値を持続する点が特異的である．腦下垂体後葉ホルモンでは1時間後に最高となり，4時間後に回復し，ＡＣＴＨでは6時間後に最高値を示すが，その増加の途中において1～3時間目に一時上昇の停止が見られる．

## I　緒　　言

内分泌腺の機能異常が，脂質代謝に重大な影響を及ぼすことは古くから知られており，腦下垂体性のクッシング氏病やシモンズ氏病，甲状腺性のバセドウ氏病と粘液水腫，或は糖尿病，アジソン氏病，または更年期や去勢の場合などに，体脂肪，血液脂肪，肝脂質その他に著明な変化の生ずることが観察されている．

特に近年，ホルモンの研究が進み，その分離，合成が発達するにつれ，これらのホルモン剤を投与して血中脂質の変動を研究した報告は実に夥しい数に上るが，その成績は必ずしも一致せず，脂質量の不変をとなえるもの，増加すると云うもの，或はまた反対に減少を報告するものもあつて，そのいずれを採るべきか判断に苦しむ場合が少なくない．

よつて著者は，これを確認する必要のあることを痛感し，健常家兎に諸種のホルモン剤を投与せる際における血漿脂質の変動を，総脂肪及び総コレステロール量について追求した．

## II　実験方法

実験材料には，体重 3.0kg内外の雌雄両性の健常成熟家兎を使用した．

採血は耳静脈より行ない，遠心分離せる血漿について，総脂肪の測定は桂・畠山・田島法により，総コレステロールは無水醋酸法で処置し，分光々度計を用い比色定量した．

家兎を約18時間絶食せしめ，第1回の採血を行なつた直後に，ホルモン剤の一定量を腹部皮下に注射し，その部位をよくマッサージして，薬液の

速かな吸収を促すことに努めた．吸収不良の際には脂質の変動が明瞭でなく，甚だしい場合には不変という成績を得ることがある．初回の採血と注射との間隔は僅か2分以内に過ぎないので，この両者は殆ど同時とみなし，共に 0時間として記載した．

また注射液の分量は，副作用が少なくかつかなり著明な変動を呈する量を適当に選定した．例えばＡＣＴＨにおいては，初め3単位／kgを投与したが，この量では循環障害と思われる症状が強く現われ，採血が非常に困難となるばかりでなく，中には斃死する家兎もあり，脂肪量の測定結果も全くまちまちで，一定の傾向を確かめることが出来なかつた．次に2単位もしくは 1.5単位／kgに減量したが，なお副作用が著しく，1単位／kgで初めて何等の症状も無く，一定せる脂質量の変動が認められるに至つた．これに似た状態は，**Insulin** や **Adrenalin** においても見られ，それぞれ1単位及び1㎎／kgを適量と定めた．その他，向性腺ホルモンの50RU と 100RU，**Cortisone acetate** の5㎎と10㎎とでは，脂質変動の差が僅少で，せいぜい1割程度に過ぎないため，この様な場合には少量の方を選んで実験をすゝめた．

耳静脈よりの採血量は1回 1.5ccとし，採血の間隔は，初めの6時間は1時間毎に，その後12時間目までは2時間毎に，合計10回行ない，そのおのおのゝ血漿につき脂質量を測定した．最も著しい変化は，多くの場合4～6時間後に，腦下垂体後葉ホルモンでは1時間後に見られたが，**Adrenalin** においては作用が極めて急激で，1時間以内に変化のあることが推定されたので，更に最初の1時間は10分毎の採血を実施した．

本研究に使用せる家兎は，総数47匹（雌25，雄22）である．

## III　実験成績

（1）　対照実験

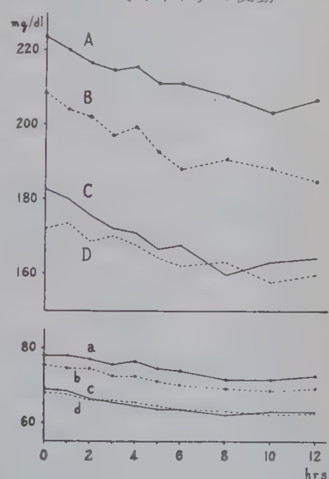
まず，頻回の採血それのみによつて，血漿脂質に如何なる変動が起こるかを調べるため，他の実験同様，約18時間絶食せしめたる家兎に，何等処置を施すことなく，第1回採血後6時間までは1時間毎に，次の6時間は2時間毎に，毎回 1.5ccずつ耳静脈より採血し，血漿中の総脂肪及び総コレステロール量を測定した．

表1．頻回採血時の血漿脂質の変動

| 家兎 | 時間／脂質 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A ♀3.1kg | 総脂肪 | 223.4 mg/dl | 220.0 | 216.6 | 214.3 | 215.4 | 210.9 | 210.9 | 207.4 | 202.9 (−9.2) | 206.3 |
| | Choles. | 78 2 | 78.2 | 77.1 | 75.6 | 76.4 | 74.5 | 73.8 | 71.6 (−8.4) | 71.6 (−8.4) | 72.7 |
| B ♀2.5kg | 総脂肪 | 2086 | 2041 | 201.8 | 197.2 | 199.5 | 192.7 | 188.1 | 190.4 | 188.1 | 184.7 (−11.4) |
| | Choles. | 75.3 | 74.5 | 74.5 | 72.7 | 72.7 | 70.9 | 70.2 | 69.1 | 68.3 (−9.3) | 69.1 |
| C ♂2.6kg | 総脂肪 | 182.4 | 180.1 | 175.6 | 172.1 | 171.0 | 166.4 | 167.6 | 159.6 (−12.5) | 163.0 | 164.2 |
| | Choles. | 69.1 | 68.4 | 66.5 | 65.4 | 64.7 | 63.6 | 63.6 | 61.8 (−10.5) | 62.9 | 62.9 |
| D ♂2.9kg | 総脂肪 | 172.1 | 173.3 | 168.7 | 169.9 | 167.6 | 164.2 | 161.9 | 163.0 | 157.3 (−8.6) | 159.6 |
| | Choles. | 68.0 | 67.3 | 66.2 | 66.2 | 65.4 | 64.7 | 63.6 | 62.9 | 61.8 (−9.1) | 62.5 |

（　）内は減少率（%）

図1．対照実験―総脂肪（A,B,C,D）及び総コレステロール（a,b,c,d）の変動



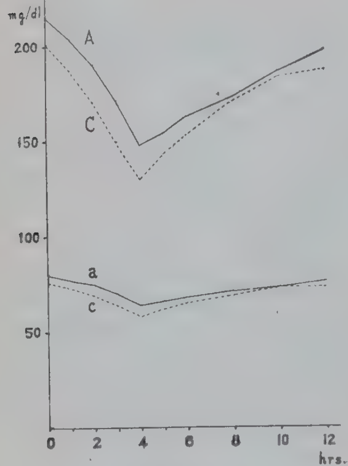

その成績は表1，図1に示す通り，総脂肪，総コレステロールとも概ね時間の経過につれて漸減し，8～12時間後に最小となる．最低減少率は，総脂肪にあつては－ 8.6～－12.5%（平均－10.4%），総コレステロールでは－ 8.4～－10.5%（平均－ 9.3%）を示し，またこの両者の減少率の比は凡そ10：9で，総脂肪の変動の方が総コレステロールよりも僅かに大である．

表2．脳下垂体前葉ホルモン（向性腺ホルモン）50RU/kg 皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 時間 / 脂質 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A ♀2.9kg | 総脂肪 | 215.4 mg/dl | 204.1 | 190.4 | 171.0 | 148.2 (−31.2) | 153.9 | 163.0 | 173.3 | 187.0 | 198.4 (−7.9) |
| | Choles. | 80.0 | 77.1 | 74.5 | 70.2 | 64.4 (−19.5) | 66.2 | 68.0 | 70.9 | 73.4 | 76.4 (−4.5) |
| C ♂2.7kg | 総脂肪 | 200.6 | 187.0 | 169.9 | 149.3 | 130.0 (−35.2) | 142.5 | 152.8 | 171.0 | 183.5 | 188.1 (−6.1) |
| | Choles. | 75.6 | 72.7 | 69.1 | 64.4 | 58.2 (−23.1) | 61.8 | 64.7 | 69.1 | 72.7 | 72.7 (−3.8) |

（　）内は減少率

図2．脳下垂体前葉ホルモン（向性腺ホルモン）—総脂肪（A,C）及び総コレステロール（a,c）の変動




(2)　脳下垂体前葉ホルモン(向性腺ホルモン)

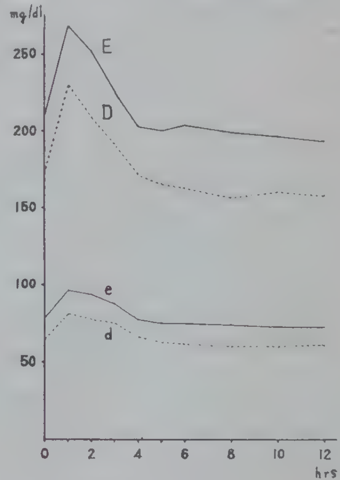
脳下垂体前葉ホルモンのうち，性腺刺激ホルモン剤たる Praehormon の50 RU/kg を皮注せる場合の血漿脂質の変動は，表2，図2の如く，次第に減少して4時間後に最低となり，総脂肪では−31.2，−35.2%（平均−33.2%），総コレステロールでは−19.5，−23.1%（平均−21.3%）にして，その後徐々に増加し12時間後に回復する．この際，総脂肪は− 7.9及び− 4.5%，総コレステロールは− 4.5と− 3.8%で，なお旧値には至らないが，対照実験の成績と比較すれば，既に充分正常値に復帰せるものと見るべきである．4時間目における総脂肪とコレステロールの減少率の比は10： 6.4であつて，総脂肪の変動の方が可なり大きいことが判る．

表3．脳下垂体後葉ホルモン2単位/kg皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 時間 / 脂質 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| E ♀3.2kg | 総脂肪 | 210.9 mg/dl | 269.0 (+27.6) | 250.8 (+18.9) | 224.6 (+6.5) | 202.9 (−3.8) | 199.5 | 204.1 | 198.4 | 196.1 | 192.7 (−8.6) |
| | Choles. | 78.2 | 96.0 (+22.8) | 93.3 (+19.4) | 88.0 (+12.6) | 77.4 (−0.9) | 75.3 | 74.5 | 73.3 | 72.0 (−7.9) | 72.7 |
| D ♂3.1kg | 総脂肪 | 174.4 | 230.3 (+32.0) | 208.6 (+19.6) | 191.5 (+9.8) | 171.0 (−2.0) | 165.3 | 161.9 | 156.2 (−10.5) | 159.6 | 157.3 |
| | Choles. | 65.4 | 81.3 (+24.2) | 77.1 (+17.8) | 73.8 (+12.8) | 66.2 (+1.1) | 62.9 | 61.1 | 60.0 (−8.3) | 60.0 | 60.7 |

（　）内は増減率（%）

図3．脳下垂体後葉ホルモン—総脂肪（E,D）及び総コレステロール（e,d）の変動




(3)　脳下垂体後葉ホルモン

脳下垂体後葉ホルモン剤たる Atonin 2 單位／kgの投与により，血漿脂質は表3，図3の如き変動を示す．即ち，注射後1時間目に総脂肪は+27.6，+32.0%（平均+29.8%），総コレステロールは+22.8，+24.2%（平均+23.5%）増加し，次いで漸減し4時間後ほゞ正常値に復す．その後12時間目までの動きは，対照実験におけると同様，8～12時間後に最少となり，総脂肪では平均−9.6%；コレステロールでは平均− 8.1%を示す．注射後1時間目における両者の増加率の比は凡そ10：8である．

なお1～4時間の間に，脂質量が漸次回復する際の1時間毎の減少率は，総脂肪にあつてはE家

表４．Thyroxin 0.2cc/kg皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 時間／脂質 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| F ♀3.1kg | 総脂肪 | 201.8 mg/dl | 187.0 | 175.6 | 163.0 | 143.6 (−28.8) | 147.1 | 142.5 | 140.2 (−30.5) | 149.3 (−26.0) | 163.0 (−19.2) |
| | Choles. | 69.8 | 67.3 | 64.7 | 61.8 | 56.4 (−19.3) | 57.1 | 57.1 | 55.6 (−20.3) | 60.0 (−14.1) | 62.5 (−10.4) |
| G ♂2.8kg | 総脂肪 | 192.7 | 174.4 | 161.9 | 152.8 | 141.3 (−26.6) | 137.9 | 142.5 | 145.9 (−24.3) | 153.9 (−20.1) | 165.3 (−14.2) |
| | Choles. | 72.0 | 67.3 | 62.5 | 60.0 | 55.3 (−23.2) | 54.5 | 53.8 | 56.4 (−21.7) | 60.0 (−16.7) | 63.6 (−11.6) |

（　）内は減少率

図４．Thyroxin—総脂肪（F,G）及び総コレステロール（f,g）の変動

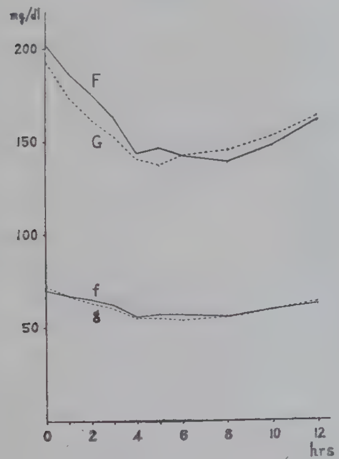
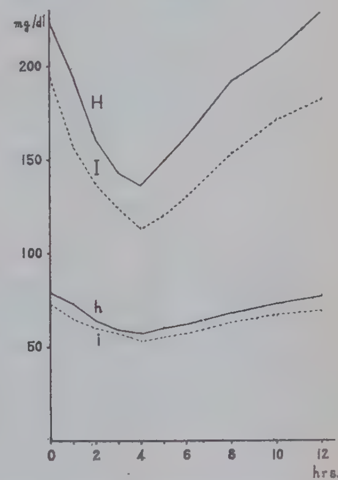



表５．Insulin 1単位/kg皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 時間／脂質 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| H ♀3.0kg | 総脂肪 | 223.4 mg/dl | 193.8 | 160.7 | 142.5 | 135.7 (−39.3) | 149.3 | 161.9 | 191.5 | 207.4 | 229.1 (+2.6) |
| | Choles. | 79.3 | 72.7 | 63.6 | 59.3 | 57.1 (−28.0) | 60.0 | 61.8 | 68.0 | 72.7 | 77.4 (−2.4) |
| I ♂3.3kg | 総脂肪 | 193.8 | 157.3 | 136.8 | 124.3 | 112.9 (−41.8) | 119.7 | 130.0 | 152.8 | 171.0 | 182.4 (−5.8) |
| | Choles. | 72.7 | 64.7 | 60.0 | 57.1 | 52.7 (−27.5) | 55.3 | 57.4 | 62.5 | 66.5 | 69.1 (−5.0) |

（　）内は増減率（%）

図５．Insulin —総脂肪（H,I）及び総コレステロール（h,i）の変動




兎− 8.7，−12.4，−10.3%，D家兎−12.4，− 9.8，−11.8%で，ほゞ等率なるに対し，総コレステロールではE家兎− 3.4，− 6.8，−13.5%，D家兎− 6.4，− 5.0，−11.7%となり，1〜3時間目の減少はやゝ遅れ，4時間目に大きく低下するのが見られるが，これは Adrenalin の場合のコレステロール変動曲線に類似の特徴である．

（4）甲状腺ホルモン

Thyradin 1ccは乾燥甲状腺 0.2gに対応す．0.2cc／kg皮注時における脂質の変動は，表4，図4に示す通り，注射後4時間まで漸減し，総脂肪−28.8，−26.6%（平均−27.7%），総コレステロール−19.3，−23.2%（平均−21.3%）であつて，減少の程度は余り著明ではない．その後8時間目までは，ほゞこの最低線を維持し，のち回復の傾向を示すが，12時間後にもなお総脂肪−17%，コレステロール−11%前後で，対照実験成績と対比し，未だ正常値には至らないことを知る．

注射後4時間目における総脂肪と総コレステロールの減少率の比は10：7.7である．

（5）Insulin

Insulin（イスジリン使用）1単位／kgの皮注により，血漿脂質は表5，図5の如き変動を示す．注射後脂質は急激に減少し，4時間後に最低となり，総脂肪は−39.3，−41.8%（平均−40.6%），総コレステロールは−28.0，−27.5%（平均−27.8%）を示し，その後漸次増加し，12時間後には対照実験の場合以上の線まで回復する．殊にH家兎にあつては，総脂肪は＋ 2.6%となり，総コレス

テロールもまた－2.4%に至るが，これは初めの減少が甚だ顕著なため，その反動として，回復に際しても正常範囲を超えて上昇したものと思われる．

4時間目の最低時における総脂肪とコレステロールの減少率の比は10：6.8である．

(6) Adrenalin

表6 (1). Adrenalin 1mg/kg皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 脂質＼時間 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| J ♀3.2kg | 総脂肪 | 190.4 mg/dl | 187.0 | 176.7 | 167.6 | 150.4 (−21.0) | 150.4 (−21.0) | 148.2 (−22.2) | 164.2 | 175.6 | 180.1 (−5.4) |
| | Choles. | 73.8 | 86.7 (+17.4) | 84.4 (+14.4) | 83.6 (+13.2) | 74.5 (+1.0) | 69.1 (−6.4) | 63.6 (−13.8) | 66.2 | 69.1 | 70.9 (−3.9) |
| K ♂2.7kg | 総脂肪 | 172.1 | 164.2 | 153.9 | 148.2 | 130.0 (−24.5) | 133.4 (−22.5) | 134.5 (−21.9) | 145.9 | 160.7 (−6.6) | 159.6 (−7.3) |
| | Choles. | 68.0 | 78.2 (+15.0) | 77.1 (+13.4) | 75.3 (+10.7) | 65.4 (−3.7) | 60.0 (−11.8) | 56.4 (−17.1) | 58.2 | 60.0 | 62.9 (−7.5) |

( ) 内は増減率 (%)

表6 (2). Adrenalin—1時間以内の変動

| 家兎 | 脂質＼時間(分) | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| J ♀3.0kg | 総脂肪 | 183.5 mg/dl | 210.9 | 230.3 (+25.4) | 222.3 | 200.6 | 185.8 | 177.8 (−3.1) |
| | Choles. | 74.5 | 82.2 | 88.0 (+18.0) | 88.9 (+19.1) | 86.7 (+16.3) | 86.7 (+16.3) | 85.8 (+15.1) |
| K ♂2.8kg | 総脂肪 | 174.4 | 199.5 | 212.0 (+21.6) | 196.1 | 177.8 | 165.3 | 161.9 (−7.2) |
| | Choles. | 69.8 | 76.4 | 83.1 (+19.0) | 82.2 (+17.8) | 84.4 (+20.9) | 83.1 (+19.0) | 81.3 (+16.5) |

( ) 内は増減率 (%)

図6. Adrenaln—総脂肪 (J,K) 及び総コレステロール (j,k) の変動

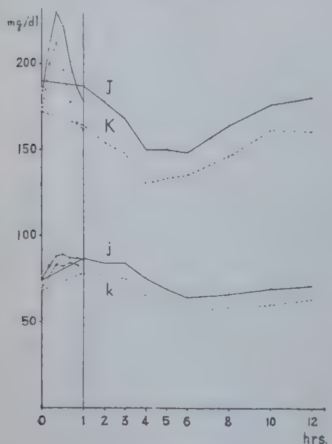
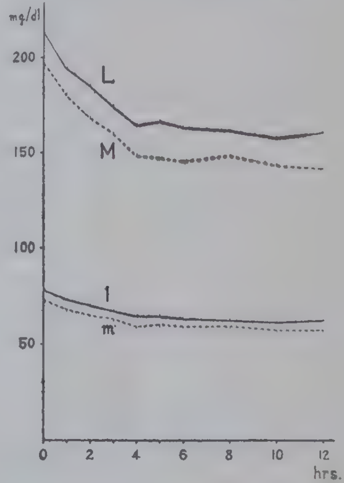



表7. Cortisone acetate 5mg/kg 皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 脂質＼時間 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L ♂2.9kg | 総脂肪 | 213.2 mg/dl | 193.8 | 184.7 | 174.4 | 164.2 (−23.0) | 166.4 | 163.0 | 160.7 | 157.3 (−26.2) | 159.6 |
| | Choles. | 78.2 | 72.7 | 70.2 | 66.5 | 63.6 (−18.6) | 63.6 | 62.9 | 61.8 | 61.1 (−21.9) | 61.8 |
| M ♀3.0kg | 総脂肪 | 197.2 | 180.1 | 167.6 | 159.6 | 148.2 (−24.9) | 147.1 | 144.8 | 148.2 | 142.5 | 141.4 (−28.3) |
| | Choles. | 72.7 | 68.4 | 65.4 | 62.5 | 59.3 (−18.5) | 60.0 | 59.3 | 58.9 | 57.4 | 57.1 (−21.5) |

( ) 内は減少率 (%)

図7. Cortisone acetate—総脂肪 (L,M) 及び総コレステロール (l,m) の変動



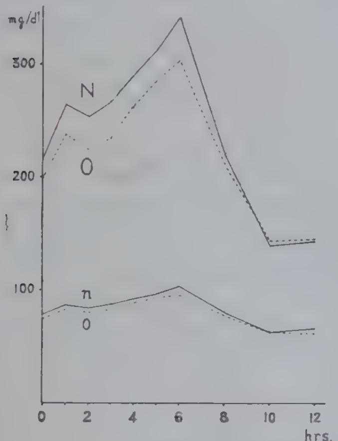

Adrenalin (Bosmin) 1mg／kg皮注時における血漿脂質の変動は，表6 (1) (2)，図6の通りであつて，1時間毎に採血測定すれば，総脂肪は1時間後に僅か減少するに反し，総コレステロールは却つて上昇すると云う結果が得られ，それ以前の変化を知る必要のあることが感ぜられる．依つて更に最初の1時間を10分毎に分割測定し，その成績をも綜合するに，総脂肪，総コレステロールとも注射後急速に増加し，20分後に最高値に至り，次いで総脂肪はまた急激に下降し，50分前後に旧値に近づき，その後も続いて徐々に減少し，4時間後最低となり，ほゞそのまゝの低値を6時間目まで維持し，のち漸増して12時間後正常値に復す．総コレステロールは20分後に最高となつた後，3時間目までは僅かに低下するとは云え，依

表8．ＡＣＴＨ１単位/kg皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 時間 / 脂質 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N ♀3.2kg | 総脂肪 | 217.7 mg/dl | 264.4 (+21.4) | 253.[illegible] (+16.2) | 266.[illegible] (+22.[illegible]) | 290.7 | 312.4 | 342.0 (+57.1) | 220.0 | 139.1 (−36.1) | 143.6 |
| | Choles. | 78.2 | 86.7 (+10.9) | 84.4 (+8.[illegible]) | 87.6 (+[illegible]) | 92.4 | 96.9 | 103.1 (+31.9) | 80.0 | 62.9 (−19.5) | 65.4 |
| O ♂3.2kg | 総脂肪 | 199.5 | 237.1 (+18.9) | 224.6 (+12.6) | 234.8 (+[illegible]) | 265.3 | 286.1 | 303.2 (+52.0) | 210.9 | 143.6 (−28.0) | 144.8 |
| | Choles. | 73.8 | 82.2 (+11.4) | 80.0 (+8.4) | 82.2 (+11.4) | 88.9 | 93.3 | 95.6 (+29.4) | 77.1 | 62.9 (−14.8) | 61.8 |

（　）内は増減率（%）

図8．ＡＣＴＨ―総脂肪（N,O）及び総コレステロール（n,o）の変動




然として著明な高値が持続し，次いで６時間後までかなり急激な減少を来たし，その後は総脂肪同様上昇して12時間後正常値に回復す．

このように，総コレステロールが20分後より３時間目まで高値を維持することは，Adrenalin に特異の現象であるが，これと類似の状態は脳下垂体後葉ホルモンの場合にも観察される．

20分後における総脂肪の最高増加率は，＋25.4，＋21.6％（平均＋23.5％），４時間後の減少率は−21.0，−24.5％であり，総コレステロール20分後の増加率は＋18.0，＋19.0％（平均＋18.5％），６時間目の最低減少率は−13.8，−17.1％を示す．なお総脂肪とコレステロールの増加率の比は凡そ10：８である．

（7）　Cortisone acetate

５mg／kgの投与により，血漿脂質は表７，図７の如く変動する．すなわち，注射後４時間まで減少し，その後は同程度の低値が12時間後まで継続するのが認められる．

４時間目における減少率は，総脂肪−23.0，−24.9％（平均−24.0％），総コレステロール−18.6，−18.5％（平均−18.6％）であまり著明ではなく，また両者の比は10：7.8である．

（8）　ＡＣＴＨ

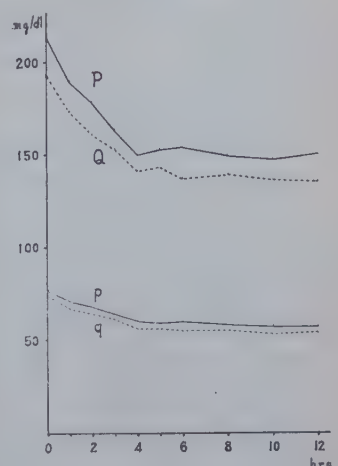
ＡＣＴＨ１單位／kgを皮注せる場合，脂質は表８，図８の如く極めて顕著な増加を示し，６時間後に最高となり，総脂肪は＋57.1，＋52.0％（平均＋54.6％），総コレステロールは＋31.9，＋29.4％（平均＋30.7％）であるが，この上昇の途中において，２時間目に少し低下し，３時間目より再

表９．Testosterone　２mg/kg皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 時間 / 脂質 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P ♀3.4kg | 総脂肪 | 213.2 mg/dl | 189.2 | 177.8 | 163.0 | 150.4 (−29.4) | 152.8 | 153.9 | 149.3 | 147.1 (−31.0) | 150.4 |
| | Choles. | 77.1 | 70.9 | 68.0 | 63.6 | 60.0 (−22.2) | 59.3 | 60.0 | 58.2 | 57.1 (−25.9) | 57.1 |
| Q ♂3.0kg | 総脂肪 | 192.7 | 173.3 | 160.7 | 152.8 | 141.4 (−26.7) | 142.5 | 136.8 | 139.1 | 135.7 | 134.5 (−30.2) |
| | Choles. | 73.8 | 67.3 | 63.6 | 61.1 | 56.4 (−23.6) | 56.4 | 55.3 | 54.5 | 53.4 (−27.6) | 53.8 |

（　）内は減少率（%）

図９．Testosterone ―総脂肪（P,Q）及び総コレステロール（p,q）の変動



び増加するのが特異的である．6時間を過ぎると急激に減少し，10時間後に最低（総脂肪−32%，コレステロール−17%前後）となる．最高増加率の比は，総脂肪10に対し総コレステロール 5.6で，総脂肪の変動の方が著しく大きいことを示す．

（9） Testosterone

Enarmon 2 mg／kg（Testosterone 結晶浮遊液）の皮注により，表9，図9に見られる通り，脂質は漸減して4時間以後最低値を持続する．4時間目における減少率は，総脂肪−29.4，−26.7%（平均−28.1%），総コレステロール−22.2，−23.6%（平均−22.9%）で，両者の減少率の比は10： 8.2となる．なお雌雄の性別による有意の差は認められない．

（10） Estradiol

Ovahormon 0.1mg／kg（安息香酸 Estradiol 結晶浮遊液）の皮下注射により，血漿脂質は表10，図10の如く，4時間目まで次第に減少し，その後ほゞ同様の低値を維持する．4時間後における減少率は，総脂肪−29.8，−27.3%（平均−28.6%），総コレステロール−19.1，−17.7%（平均−18.4%）を示し，両者の減少率の比は10： 6.4である．雌雄別による差は殆ど無い．

（11） Progesterone

Progenin 2 mg／kg（Progesterone 結晶浮遊液）を皮注せる場合の血漿脂質の変動は，表11，図11に示す通り，4時間目まで減少し，その後12時間に至るも回復の傾向は認められない．4時間

表10．Estradiol 0.1mg/kg 皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 脂質＼時間 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| R ♀3.1kg | 総脂肪 | 225.7 mg/dl | 208.5 | 189.2 | 173.3 | 158.4 (−29.3) | 153.9 | 152.8 | 148.2 (−34.1) | 153.9 | 150.4 |
| | Choles. | 80.0 | 77.1 | 72.0 | 68.0 | 64.7 (−19.1) | 65.6 | 62.9 | 61.8 (−22.7) | 62.5 | 62.7 |
| S ♂2.8kg | 総脂肪 | 183.5 | 168.7 | 157.3 | 147.1 | 133.4 (−27.3) | 135.7 | 131.1 | 127.7 (−30.4) | 131.1 | 133.4 |
| | Choles. | 69.8 | 66.5 | 62.9 | 61.1 | 57.4 (−17.7) | 57.1 | 56.4 | 55.3 | 54.5 (−21.9) | 56.4 |

（　）内は減少率（%）

表11．Progesterone 2 mg/kg皮注時における血漿脂質の変動

| 家兎 | 脂質＼時間 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12° |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T ♀3.3kg | 総脂肪 | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| | Choles. | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| U ♂3.1kg | 総脂肪 | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| | Choles. | 72.7 | 67.3 | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |

（　）内は減少率（%）

図10．Estradiol—総脂肪（R,S）及び総コレステロール（r,s）の変動

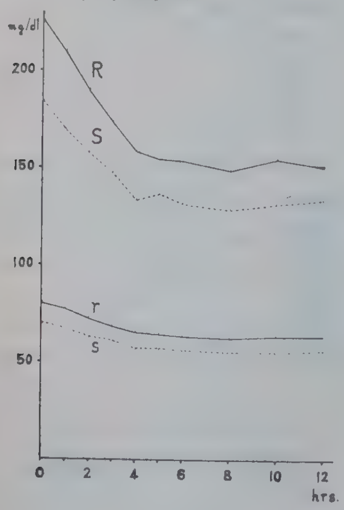
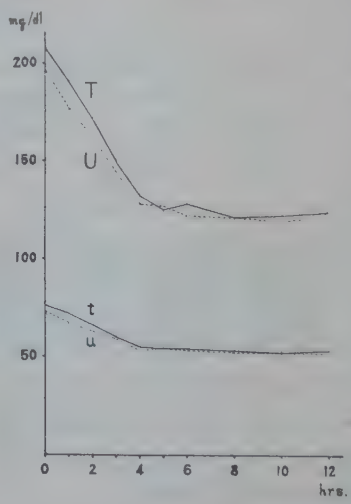



図11．Progesterone —総脂肪（T,U）及び総コレステロール（t,u）の変動



後における減少率は，総脂肪−36.3，−34.9%（平均−35.6%），総コレステロール−28.6，−26.5%（平均−27.6%）であつて，両者の減少率の比は10：7.7となる．性別による有意の差は無い．

## IV　考　　案

本研究の開始に当り，雌雄の性別によつて，脂質量の変動に相異を示すホルモン剤の存在を予想したのであつたが，性ホルモンにおいてすら何等有意の差は見られなかつた．

（1）対照実験

ホルモン剤と血液脂質の関係を論ずる場合，あらかじめ頻回の採血そのものによつて如何なる影響があるかを調べ，これを考慮に入れて実験成績を判定することが必要である．

次に掲げる文献では，総べて家兎が使用されており，まず奥[1]は，朝空腹時第1回採血後，1½，3，5，7時間目に毎回4cc宛耳静脈より採血せるに，血中脂質は時間の経過と共に徐々に減量し，7時間後における平均減少率は，総脂肪酸19.3%，総コレステリン17.1%，レチチン16.4%であるとし，柴田[2]は毎回4cc位宛の採血を数回実施し（初回，10分後及び1，2，3，4時間後），全血につき脂質量を測定せるに，総脂肪酸，コレステリン，レチチンともに時間を追つて漸減するを見，櫻井[3]もまた2時間毎に4回，4cc宛の採血によつて，血液脂質は僅少ながら次第に減少することを報告している．なお日下[4]は，生理食塩水1.0cc／kgを静注し，注射前及び1½，3，5，7時間後の5回に亘り，毎回約2cc宛採血するとき，血中総コレステリン量は漸次低下し，8〜15%（平均12%）の減少を示すと云う．しかし宮田[5]によれば，毎回1cc宛5，15，30，60及び120分後に採血測定せるに，総脂酸量には殆ど影響なく，総コレステリン量は15分以後に1.4〜4.0%（平均2%内外）の増加を来たし，レチチンにおいても最大約2%の減少を認めたるに過ぎない．

以上の報告中，宮田[5]の場合は，短時間内における少量採血なるため，殆ど影響が無かつたのであろうが，その他はいずれも脂質の減少を報告しており，著者の実験においても，やはり漸減するのが認められた．

即ち，初めの6時間は1時間毎に，次の6時間は2時間毎に，全部で10回，1.5cc宛採血せるに，血漿脂質は次第に減少して8〜12時間後に最低値を示し，最大減少率の平均は，総脂肪−10.4%，総コレステロール−9.3%であつた．

ホルモン剤投与時における血漿脂質の変動成績を判定する際には，この対照実験に現われた減少率に近いものが，頻回採血の影響として加わつていることを考慮すべきであろう．

（2）脳下垂体前葉ホルモン（向性腺ホルモン）

諸種の脳下垂体前葉ホルモンと脂質代謝との関係については，最近ではＡＣＴＨ及び特に成長ホルモンに関する研究が盛んに行なわれているが，性腺刺激ホルモンの血液脂質に及ぼす影響についての報告は，近年では極めて稀なようである．

盛岡[6]は体重2kg内外の家兎に，Praehormon 50RU を1週間に亘り連日皮下注射し，血中総コレステリンの僅かに減少（平均−6%）するを認め，宮田[5]は体重2.5kg内外の家兎に Praehormon 100RU を注射し，5，15，30，60，120分後に測定せる結果，総脂肪酸，総コレステリン及びレチチン含有量に殆ど変化が見られなかつたと述べ，黒川[7]は Hypohorin 1.0cc／kgを健常犬に皮注し（½，1，2，3，5時間後に測定）総脂肪量，コレステリン量ともに注射後1時間で最低となり，それぞれ−15.3%及び−15.8%を示し，燐脂質は½〜2時間後は同程度に減少し，3時間目に最低（−17.4%）となり，すべて5時間後には旧値に復するを観察している．

Fenz[8]は2ccの Praehormon を雌雄家兎に静注せる場合（1，2，3，4時間目に測定），血中総コレステリンは2〜4時間後に最低減少し，その減少率は18〜50%（平均33%）で，エステルコレステリンの低下が著しく，遊離コレステリンでは軽度であり，これに反し雄性家兎にあつては，総コレステリンの減少は僅かで，遊離コレス

テリンの低下が強く，エステルコレステリンには殆ど変化がないと報告し，三好[9]もまた Praehormon を健康人に注射し（1及び3時間後に測定），血清総コレステリンは増加することもあるが多くは減少し，この際エステルコレステリンの変動が，遊離コレステリンのそれに比して強いようであると述べている．

以上の如く，多くの学者は血中脂質の減少を報告しているが，著者の実験においてもまた減少が認められ，Praehormon 50RU/kg の皮注により，血漿脂質は漸次低下し，4時間後に最少となり，総脂肪は−33.2%，総コレステロールは−21.3%を示し，その後増加し始め，12時間後に旧値に近く回復する．このような変動は，性ホルモンについての実験成績と類似し，Praehormon によって分泌を促された性ホルモンが，二次的に惹起せる現象と考えることが出来よう．

(3)　腦下垂体後葉ホルモン

後葉ホルモンの血中脂質に対する作用は，このホルモンが副腎に働いて Adrenalin を分泌させ，その二次的影響の現われに過ぎないと推定されるに至り，近年における後葉ホルモンに関する研究は誠に低調である．

Moehlig (1927) は家兎に対し，後葉エキスの注射を10日間実施し，血中コレステロールの増加を認め，Fritz(1928) は家兎，モルモット，ラッテなどについて，後葉エキスの筋注が Adrenalin 分泌を促進することを報告し，Nikolaeff (1929) もまた，Pituitrin のリンゲル溶液を牛副腎に作用せしめた場合，Adrenalinの分泌がたかまり，その程度は溶液の濃度に比例することを証明した．

奥[1] は Pituitrin 0.7cc／kgを家兎に皮下注射し（1 1/2，3，5，7時間後に測定），血中脂質は多くは1 1/2時間後に最高となり，5時間にして旧に復すと云い，日下[4] は家兎に Pituitrin 1cc／kgを静脈内注射し（30分，1，2，3，5時間後に測定），血液総コレステリンが30分～3時間後に平均4%の増量を示し，かつその変動の状態は Adrenalin 投与の場合に極めて類似せることを知り，Fritz 並びに Nikolaeff の Adrenalin分泌説に賛成している．また宮田[5] は Neogeburtin 0.5ccを家兎に皮注せる際，総脂肪酸量にはほとんど変化は見られないが，総コレステリン及びレチチン含有量は1時間後に約5%の増加を示し，2時間後に旧値に復すとなし，三好[9] は健康人3名に Atonin 10單位を皮下注射し，血清総コレステリンは1時間後に平均 9.2%増加，3時間後には概ね注射前値に復帰すと述べている．

上掲の研究は，血中脂質の増加を報告したものであるが，これと反対に，小池[14]は Pituitrin 0.5cc／kgを家兎に皮注し，30分及び1時間半後に採血測定せるに，総脂肪酸，コレステリン，レチチンとも漸次減少するを見，木村[15]はPtuitrin 0.3cc／kgを家兎に静注せる場合（30分，1時間，1時間半，その後1時間毎に5時間半まで測定），血液の総脂肪酸量は徐々に低下し，3時間半後に平均10%の減少を来たし，4時間半より再び回復に向かうと述べ，黒川[7] もまた Pituitrin 0.1cc／kgを健常犬に皮注すれば，血中脂質は注射後1時間目に最大減少し，Pituglandol 1.0cc／kgの注射では，総脂酸及び燐脂質は2時間目，コレステリンは1時間目に最低となり，いずれも5時間後には旧値に復すと報告した．

著者の実験では，Atonin 2單位／kgの投与により，総脂肪，コレステロールとも1時間後に最大増加（それぞれ29.8%，23.5%増）を示し，その後減少して4時間目に回復するが，この成績は奥[1]，三好[9] らの報告に最も近似し，かつコレステロール値の回復が2～3時間目において可なり遅れる事実は，Adrenalin の場合に見られる特徴と類似の現象である．

(4)　甲状腺ホルモン

甲状腺の脂質代謝に及ぼす影響は極めて重要で，これについての研究は数多く報告されているが，そのうち血液脂質に関するものとして，Schmidt (1938)，Man (1940)，Peters (1943) らは，甲状腺剔出により血清コレステロールや燐脂

質の増加が起こり，甲状腺製剤を与えればそれが減少することを観察し，また Adlersberg[12]は，甲状腺摘出時の血清脂質の増加は，動物の種類により異なり，家兎においては，中性脂肪に最も顕著で実に＋178％を示し，血清コレステロールは中等度に増加（総コレステロール＋54％，エステルコレステロール＋47％），燐脂質は最も低率の＋30％であり，総脂肪としては，＋103％となる．これに反し犬においてはコレステロールの増加が著明で，総コレステロール＋169％，エステルコレステロール＋112％を示し，燐脂質は＋53％，中性脂肪は＋10％に過ぎず，総脂肪として＋60％であると云う．

奥[1]は甲状腺エキスを家兎の耳静脈内に注射せる場合，血中脂質は3～5時間後最低となり，その後漸次回復するとなし，櫻井[3]は牛甲状腺細胞乳剤を家兎の腹腔内に注入し（2時間毎に6時間後まで測定），血中脂質の次第に低下するを認め，日下[4]は家兎に甲状腺エキスを静注し（1，2，3，5，7時間後に測定），血中総コレステリン量は注射後漸減し，7時間後に最低となり，7～24％（平均15％）の減少を示すと報告し，小池[10]もまた，家兎に0.5～0.7cc／kgの Thyradin を注射し（1及び3時間後に測定），漸次血中脂質の低下を見ている．黒瀬[13]は家兎に Thyroxin 0.5ccを皮注し，総脂肪酸及び燐脂質は4時間目，コレステリンは6時間目に最低値を示すとし，黒川[7]は健常犬に対し Thyroxin 1.0cc／kgの皮注を行ない，総脂酸と燐脂質は注射後1時間目，コレステリンは2時間目に最少となり，共に5時間後に至り旧値に近く回復するを観察した．

以上の如く，甲状腺ホルモンは血液脂質の減少を来たすと云う報告が多いのであるが，これに対し木村[11]は，1000倍 Thyroxin 液 0.5cc／kgを家兎に投与せるも，総脂酸量は一定の変化を示さず，3例は注射後多少の減少，2例は多少の増加を示し，これらの増減は頗る僅微にして，平均値にては注射前とほとんど変化なしと云い，宮田[5]もまた家兎に Thyroxin 1.0mg／kgを皮注せるに，総脂酸量にはほとんど変化なく，総コレステリン及びレチチンは1時間後に約2.5％増加し，2時間後までその値を持続するが，2.0mg／kgの投与では，1時間以後において減少し，総コレステリンでは－2％，レチチンは－7％を示すと述べている．

著者の実験においては，やはり脂質の減少が見られ，Thyradin 0.2cc/kgの皮注により，総脂肪，総コレステロールとも4時間後まで漸減し，それぞれ－27.7％，－21.3％を示し，ほゞそのまゝの最低線を8時間後まで維持し，しかる後次第に回復に向かうのが認められた．

（5） Insulin

Insulin の血中脂質に対する影響についての研究も多数あるが，そのほとんど総べてが脂質の減少を報告している．

Man (1934), Peters (1946) らによれば，糖尿病の際には一般に血中脂質の増加が見られ，コレステロールや燐脂質より中性脂肪の増量の方が著しく，この脂血症は Acidosis の程度に比例し，Insulin を投与すれば消失すると云う．また実験的に，膵摘出動物において，血中脂質は著明に増加するが，Insulin の投与によりこの脂血症の発生を防止出来ることが，Chaikoff (1934), Lichtman (1937), Gibbs (1941) らによつて観察されており，Himwich[14] も犬に Insulin 2 u./kg を皮注して，血糖値，総脂肪量とも4時間後まで減少するのを認めている．

わが国における研究として，まず黒川[7]は，犬に Insulin 0.1cc／kgを皮注せる場合，総脂酸は2時間後，コレステリン及び燐脂質は1時間後に最少となり，いずれも5時間後には旧値に復すとしているが，次に掲げる他の報告は，すべて家兎についての実験であつて，櫻井[3]は牛膵臓細胞乳剤を腹腔内注入し，血中脂質が2～4時間後最低となり，6時間後に上昇して元の値に復帰するを観察し，奥[1]は家兎が痙攣を起こさゞる程度においてなるべく大量の Insulin（2～3単位／kg）を皮注し，総脂肪酸，コレステリン，レチチンとも多くは3時間前後に最低値を示し，1単位／kgでは脂質の低下は著明でないとしたが，小池

10)は Insulin0.05cc／kgの少量皮注によつても，脂質量は3時間後まで漸減するを認めている．亀田[15]は1單位／kgを皮注せる際，血中コレステリン量は速かに減少し始め，3～6時間後に最低となり，その後漸次正常値に近づくが，24時間後においてもなお完全には回復しないと述べ，日下[4]は1單位／kgの皮下注射により，血中コレステリンは5～7時間後に最低値に達し，16～41％（平均25％）減少するを見，広田[16]も1單位／kgの皮注で，血中脂質は注射後4時間目に最少となり，その後次第に増量するが，9時間後までは未だ注射前の値に及ばずとしている．なお木村[11]は2單位／kgとかなり大量の投与を行なつたが，総脂肪酸量の測定において，注射後4時間前後に最大3.8％程度の降下を認めたるに過ぎず，宮田[5]もまた1～2單位／kgを皮注し，2時間後までの間に数回採血測定せるも，総脂肪酸量にはほとんど変化なく，総コレステリン及びレチチンは30分後に最低となり（－5％内外），その後漸次増加して2時間後に正常値に復帰すと報告している．

著者の実験では Insulin 1單位／kgの皮注によつて，血漿脂質は4時間後まで著明に減少し（総脂肪－40.6％，総コレステロール－27.8％），その後漸増して12時間後には旧値に近く回復する．この成績は亀田[15]，日下[4]，広田[16]らの報告にほゞ一致するものである．

(6) Adrenalin

Adrenalin と脂質代謝に関する研究は極めて多い．

Clement (1947) は犬に Adrenalin を注射して，貯蔵脂肪の動員される事実を観察し，Wool (1954) もまたラッテを使用し，Epinephrineは貯蔵脂肪を動員し，脂肪肝を発生せしめることを報告している．

Dole (1956) は 0.5mgの Epinephrine をラッテに注射し，1時間後に血中非エステル脂酸の著明な増加を見，Himwich[14] も犬について，中等量の Adrenalin 注射は血漿脂肪量を常に増加せしめると云う．Kaplan (1957) は持続性 Epinephrine を犬に皮注し，血清の中性脂肪が24時間増加の状態に保たれるのを認め，Alessandri[17]は Epinephrin を10名の患者に投与し，そのうち6名において30分以内にコレステリンが10％以上増加することを報告した．

しかしながら一方，Gildea (1936) は Epinephrin を16名に筋注し，血清総脂肪酸量にほとんど変化が無かつたと述べ，Joelson (1924) も犬において Epinephrin 2ccの静注は，血中コレステロール値に影響なしとしている．

また，わが国における研究には次の如きものがあり，総べて血液脂質の増加を報告しているが，最高増加に至るまでの時間に関してはかなりのひらきがある．

亀田[15]は体重2～3kgの家兎に Adrenalin 0.1mgを皮注せる場合，血中総コレステリンは30分後最高に達し，約1時間その程度を保ち，のち極めて徐々に低下し，7～9時間後において正常値に復帰するを見，宮田[5]もまた家兎に 0.1mg／kgの Adrenalin を注射し，30分後に血中総脂肪酸は約5％，コレステリン及びレチチンは約10％の増加を来たし，1～2時間後に正常値に回復するを認めた．

小池[10]は家兎に対し，Adrenalin 0.2～0.5cc kgの投与により，血中脂質は多くは1時間後に増加すとし，柴田[2]は Adrenalin 0.5cc／kgを注射し，総脂肪酸はすべて1時間後に最高となり平均37.9％の増加を示し，約3時間後に初めの値に戻るが，コレステリン及びレチチンは増加するものと漸減するものとがあり一定せずと述べ，黒川[7]は犬について，Adrenalin 0.1cc／kgの注射により，総脂酸，コレステリン量とも1時間後に最高となり，5時間後旧に復すと報告した．

奥[1]は 0.6cc／kgの Adrenalin を家兎に注射し，血中脂質が 1.5時間後に最高値に達するを認め，木村[11]は 0.5cc／kgを皮注後，総脂肪酸量を測定せるに，1.5時間後に最大増加し，のち緩慢に下降すとしている．

また櫻井[3]は，牛副腎細胞乳剤を家兎の腹腔内

に注入せる際，血中脂質は2時間後に最高上昇し，6時間後旧値に復帰すと云い，広田[16]はAdrenalin 0.15cc／kgの皮注で，血液脂質は1時間後に増量し始め，2時間後最高値に達し，その後再び減少するを見，黒瀬[13]もまた家兎にAdrenalin 0.2ccを注射，脂質量は2時間後最高値を示し，6時間後正常に復すと報告している．なお日下[4]は0.7cc／kgを静脈内注入し，血中総コレステリン量が大多数において3～5時間後に最大増加するを観察した．

著者の実験においては，Adrenalin 0.1cc／kgの皮注により，血漿総脂肪，総コレステロールとも急激に上昇して，20分後に最高値を示し（それぞれ+23.5%，+18.5%），次いで直ちに総脂肪は減少し始め，4～6時間後に最低（約－22%）となるが，再び増加して12時間後に回復する．総コレステロールは20分後最高となつたのち，僅か減少の傾向を示すとは云え3時間目までは高値を維持し，その後かなり速かに減少し，6時間後最低値（－15.5%）となり，のち上昇して12時間後正常値に復する．

この成績を前掲の諸報告と比較するに，注射後30分で最高値を示すAlessandri[17]，亀田[15]，宮田[5]らの成績に最も近く，その他の報告とは時間的経過において差が見られるが，これは注射されたAdrenalinの吸収速度及び投与薬量の相異によるものと解釈せざるを得ない．なお，コレステロールが約3時間に亘つて高値を持続することは，亀田[15]の報告にもうかゞわれる所であるが，Adrenalinと高血圧発生の問題に関連して，誠に興味ある事実と考えられる．

(7) Cortisone acetate

副腎皮質ホルモンの脂質代謝に及ぼす影響についての研究は，このホルモン剤の治療面への応用が拡大されるに伴ない，近年いよいよ盛んとなつて来た観がある．そのうち，直接血液脂質に関するもの若干をとりあげてみるに，まずBauer[18]は，副腎皮質ホルモンを人に筋注し，3時間後に測定して血中コレステロールの減少を認め，Thaddea[19]もまた皮質ホルモンを犬に静注せる場合，1～3時間後に血清総コレステリンの低下が起こり，これはほとんどコレステリンエステルの減少によるものであると報告した．Adlersberg (1951) によれば，Cortisone治療の際には，総燐脂質及び総コレステロールの増加と，中性脂肪の減少が見られると云うが，Gordon (1954) は家兎にCortisone投与を8週間実施して脂血症を生ぜしめ，血清燐脂質とコレステロールの中等度の増加，並びに中性脂肪の著明な上昇を観察している．

櫻井[3]は，家兎に牛副腎皮質細胞乳剤を腹腔内注入せるとき，血中脂質は2時間後に最大に増加し，その後漸減して6時間後にはほとんど正常値に復帰するとし，宮田[5]はInterenin 0.5～2.0 ccを家兎に皮注し，血中総脂肪酸量にはほとんど変化は見られないが，総コレステリンは注射後30分において5%以内，レチチンも同じく30分後に10%以内の増加を来たし，次いで減少し2時間後に回復すると述べたが，これと反対に，黒瀬[13]は家兎についてInterenin 1.0ccの皮注により，血中脂質量は注射後4時間目に最低値を示し，6時間目にはやゝ回復の兆ありと報告し，三好[9]は健康人に対しRindex 2ccを注射，1及び3時間後に採血測定し，血清総コレステリンに一過性の減少を認め，1時間後に最低値を示し，コレステリン分画の変動においては，エステルコレステリンの減少が著明で，遊離コレステリンの変動は少ないと云う．

以上の諸報告を通覧するに，皮質ホルモンの連続投与の場合には血中脂質の増加が見られ，1回注射時には脂質の減少を認めたものが多いが，またこの逆の成績を報告しているものもある．

著者の実験では，Cortisone acetate 5㎎／kgの皮注により，総脂肪，総コレステロールとも4時間後まで漸減し（約24.0%及び18.5%の減少），その後12時間まで回復の傾向なく，ほゞそのまゝの低値を維持するが，これは使用薬剤が持続性懸濁液であつたゝめと考えられる．

(8) ＡＣＴＨ

ＡＣＴＨと脂質代謝に関する研究は，副腎皮質ホルモンと並行して，かなり数多く報告されている．

Bondy (1950) はラッテにＡＣＴＨを投与し，軽度の血中ケトン体増加を見，Ingle (1951) もラッテに ACTH, Cortisone の大量を投与し，一時的に Ketosis を惹起せしめ，Bennett[20] もまた，犬に対しＡＣＴＨ25〜50mgを注射し，1時間半毎に6時間後まで採血測定せるに，血中ケトン体は3〜4時間半後に最高に増加し，その後減少すると報告している．

Conn (1950) はＡＣＴＨ50〜100mg を健康人に連日注射し，数日後に血清コレステロールの著明な減少を認め，この際エステルコレステロールの減少が遊離コレステロールよりも著しいことを知つた．また Adlersberg (1951) によれば，Cortisone もしくはＡＣＴＨの血清脂質に及ぼす影響は，動物の種類により異なり，犬においてはかなり大量を3週間連続投与してもほとんど変化は起こらないが，家兎にあつては1〜3週後に脂肪血を来たし，血清コレステロールと燐脂質の増加が見られると云う．

以上の研究からして，ＡＣＴＨの投与は，少なくとも一時的には，血液脂質を増加せしめるであろうことが推定される．

著者の実験においては，Cortisone が血漿脂質を減少せしめるのに反し，ＡＣＴＨ1単位/kgの注射により脂質は増加し，1時間後に総脂肪は約20%，総コレステロールは約11%上昇するが，2時間目にはやゝ減少し，3時間目より再び増量し6時間後に最高値を示す．この時の増加率は，総脂肪54.6%，コレステロール30.7%である．次いで急激な低下を来たし，8時間目には旧値に近づき，その後もなお減少を続け，10時間後に最低値（総脂肪−32%，総コレステロール−17%前後）となる．

血漿脂質への影響について，ＡＣＴＨと Cortisoneとの間には，このように著しい相異が見られるが，ＡＣＴＨによる脂質の増加が2時間目に一時停滞する事実のみは，恐らく分泌を促された皮質ホルモンの作用であろうと推測されるけれども，その他の6時間に及ぶ著明な脂質増加が，ＡＣＴＨそのものゝ特性によるのであるか，或はまた皮質ホルモン以外に，脂質の増加にあずかる他の物質（Adrenalin の如き）をも分泌せしめるために生ずる現象なのであるか，誠に興味ある問題と思考される．

(9) 男性ホルモン

男性ホルモンと血中脂質の変動については，次のような研究が報告されている．

Furman (1957) は，睾丸剔出により動物は一般に血中コレステロール値が減少することを知り，Barr (1953) は，Testosterone を人に長期投与して血中コレステロールの増加を認め，Randall (1940)もまた，Testosterone の3週間連続注射により血清脂質は増加し，投与を中止すれば再び元に帰ることを観察した．しかし一方，Kochakian (1938) は犬，Entenman (1940) は鶏，Loony (1940) は人に，それぞれ Testosterone を投与したが，血中脂質量の変化は，短時間内の検査でも長期投与の後にも，ともに認めることが出来なかつたとする報告もある．

奥[1]は睾丸エキスを家兎の耳静脈内に注入せる場合，血中脂質は通常5時間頃まで減少，7時間頃より回復の傾向を示すとし，櫻井[3]は牛睾丸細胞乳剤を家兎に腹腔内注入するとき，脂質量は4時間目まで減少し，6時間後より回復し始めると述べ，日下[4]もまた，家兎に睾丸エキスを静注して，血中総コレステリンが3〜5時間後に最低減少するを観察している．

小池[10]は家兎 Spermatin を注射，1及び3時間後に採血測定せるに脂質は漸次減少し，広田[16]も同じく Spermatin を注射し，4時間後に最低減少，24時間後旧値に復すと報告した．

黒瀬[13]は Enarmon 1.0ccを家兎に皮注し，血中脂質は凡そ4時間後に最低となり，その減少率はかなり著しいと云うが，宮田[5]は Enarmon

0.5ccの注射により，総脂肪酸量にはほとんど変化なく，コレステリン及びレチチンは1時間後に軽度の減少を来たし，2時間後には既に正常値に復帰するとなし，黒川[7]もまたEnarmon 1.0cc／kgを犬に投与し，血中脂質は2時間後に最低となり，5時間後には概ね回復すると述べている．

以上の如く，男性ホルモン1回注射の場合，4時間前後において脂質の最低減少を認めた報告が多いが，著者の実験でもまた同様の成績が得られた．すなわち，Enarmon 2mg／kgの皮注により，血漿脂質は次第に減少し，4時間後最低線に達し，この時の減少率は総脂肪－28%，コレステロール－23%で，その後12時間まで回復することなく，ほゞそのまゝの低値を維持したが，これは使用せる製剤が効力持続性の結晶懸濁液であつたゝめと推定され，もし水溶液性のものであれば，4時間より後において増加回復するのが見られたであろう．

（10）女性ホルモン

女性ホルモンのうち，卵胞ホルモンに関する研究はかなり多いが，黄体ホルモンと血液脂質についての報告は実に寥々たるものである．

Mininni(1955)は家兎の卵巣を剔出して血漿コレステロールの増加を見，Pekkarinen (1952)はラッテ，モルモット，家兎にStilbestrolを投与して血中コレステロールの低下を観察し，人についての研究では，Barr (1953), Oliver (1956)はEstrogen, Estradiol, Stilbestrolなどの長期投与により血中コレステロールは減少するとし，Eilert (1949)はEstrogenの注射により多くの場合，血清燐脂質の増加と総コレステロールの減少が起こることを報告した．しかしLorenz(1938), Entenman (1940), Flock (1944)らによれば，鶏においてはEstrone, Estrogen, Stilbestrolなどの筋注によつて，血中脂質の著明な増加が見られると云う．

宮田[5]はPelanin 1.0ccを家兎に皮注し，2時間以内に数回採血測定せるも，総脂肪酸，総コレステリン，レチチンともほとんど変化を示さなかつたと述べているが，更に永い時間に亘つて観察した実験では，すべて脂質の減少が認められ，奥[1]は卵巣エキスを家兎の耳静脈内に注射し，多くの場合血中脂質は7時間後まで漸次減量すると云い，日下[4]は卵巣間質エキスの静注により，血中総コレステリン量は次第に低下し，3～5時間後に最少となり15～21%（平均－18%）の減少を示すとし，櫻井[3]もまた牛卵巣細胞乳剤を家兎の腹腔内に注入せる際，血中脂質は一時減少し，6時間後より回復の傾向ありと報告している．広田[16]はOophormin 0.2cc／kgの投与により，家兎の血液脂質量は注射後4時間で最低となり，24時間後に概ね回復し，その減少率は総脂肪酸16%，総コレステリン29%，燐脂質28%であるとし，黒瀬[13]は家兎にOvahormon 1.0ccを皮注せる場合，血中脂質は漸減して4～6時間目に最低値に達するを見，黒川[7]はOophorin 2.0cc／kgを雌性犬に皮注し，総脂肪酸とコレステリンは2時間後に最少（それぞれ－11.3%，－14.8%），燐脂質は3時間後に最少（－13.3%）となり，いずれも5時間後に回復すると報告した．

著者の実験においても，やはり血漿脂質の減少が見られ，Ovahormon benzoate 0.1mg／kgの皮注により，4時間後まで漸次低下し（総脂肪－28.6%，総コレステロール－18.4%），その後12時間目までは回復の傾向が認められなかつたが，これは製剤が効力持続性の懸濁液なるためと思われる．

黄体ホルモンの血液脂質に及ぼす影響についての報告は極めて少なく，しかも実験成績がまちまちである．

日下[4]は，家兎に卵巣黄体エキスを静注して血中コレステリン量を測定しているが，1時間後に僅か増加することがあるも，多くは漸次減少し，3～5時間後に最低値(平均－13%)を示すと云い，反対に黒瀬[13]は，Luteinol 1.0ccを家兎に皮注せる場合，総脂肪酸，コレステリン，燐脂質とも増量して4～6時間後に最高値を示し（但しその増加率は僅少），またLuteinolの連日投与でも，

血中脂質は次第に増量すると述べている．しかし Entenman(1940) は鶏について，Progesterone を24時間以内に3回筋注せるも，血中脂質量に影響なしと報告し，Oliver (1956) もまた Progesterone を人に対し数日乃至数週に亘り筋注したが，血漿総コレステロール値の変動は認められなかつたとしている．

著者の実験せる Progenin 2㎎／kgの皮注による成績は，Ovahormon の場合と同様，注射後4時間までかなり著明に減少し（総脂肪−35.6%，総コレステロール−27.6%)，結晶懸浊液なるため，その後も同程度の低値の継続が観察された．

## V 結論

10種のホルモン剤を健常家兎に皮下注射し，その際におこる血漿脂質の変動を，総脂肪と総コレステロールについて12時間に亘り追求した．

性腺刺激ホルモン50RU/kg の皮注により，脂質量は減少して4時間後に最低となり，12時間後に回復する．

Pituitrin 2単位／kgの注射では，血漿脂肪は1時間後に増加し，4時間後正常値に復す．

Thyroxin 0.2cc／kgを投与すれば，4時間後まで脂質の減少を見，およそそのまゝの低値が8時間後まで持続し，のち次第に回復に向かう．

Insulin 1単位／kgの皮注では，血漿脂質は4時間目まで著明に低下し，12時間後正常値に復帰する．

Adrenalin 0.1cc／kgの注射により，脂質は急激に増加し20分で最高となり，総脂肪はその後速かに減少するが，コレステロールは3時間後まで高値のまゝにとゞまる．

Cortisone acetate 5㎎／kgを注射すれば，4時間後まで脂質の漸減が見られる．

ACTH 1単位／kgの投与により，血漿脂質は6時間後まで増加するが，その途中2〜3時間目に一時上昇の停滞があり，6時間を過ぎ10時間後までの間に急激に低下する．

Testosterone 2㎎／kg，Estradiol 0.1㎎／kg 及び Progesterone 2㎎／kgの皮注では，いずれの場合も血漿脂質は4時間後まで次第に減少し，その後12時間目までほゞそのまゝの低値が維持されるが，これは使用せる製剤が効力持続性の結晶懸浊液なるためと推定され，もし水溶液性製剤ならば，4時間を過ぎて漸次増加回復するのが観察されたであろう．

（本論文の要旨は，第35回内科学会東北地方会，第56回日本内科学会講演会及び第38回内科学会東北地方会において，それぞれⅠ，Ⅱ，Ⅲ報として発表した）．

## 主要文献

1) 奥 岩吉：日本内分泌学会雑誌1：435，566，大14. — 2) 柴田経一郎：東京医学会雑誌41：2716，昭2. — 3) 桜井信太郎：実験医学雑誌12：1286，昭3. & 13，535，553，昭4. — 4) 日下仙次：実験消化器病学 6：1309，昭6. — 5) 宮田彪雄：中央医学10：902，昭16. — 6) 盛岡健一：日本内分泌学会雑誌15：611，昭14. — 7) 黒川幸蔵：成医会雑誌62：669，687，昭18. — 8) Fenz, E. & Zell, F.: Z. Ges. Exp. Med. 104：138，1939. — 9) 三好秋馬：内科宝函2：522，昭30. — 10) 小池亀代治：日本内科学会雑誌14：1022，大15. — 11) 木村政吉：東北医学雑誌18：431，昭10. — 12) Adlersberg, D.: Am. J. Med. 23：769，1957. — 13) 黒瀬定勝：内分泌及実験治療7：412，475，昭14. — 14) Himwich, H.E. & Spiers, M. A.: Am. J. Physiol. 97：648，1931. — 15) 亀田忠勇：大阪医学会雑誌25：1499，大15. & 27：361，昭3. — 16) 広田正行：熊本医学会雑誌10：133，241，昭9. — 17) Alessandri, C.: cit. a "Joelson, J.J. & Shorr, E.: Arch. Int. Med. 34: 841，1924." — 18) Bauer, J. & Buttu, G.D.A.: Z. Klin. Med. 122：601，1932. — 19) Thaddea, S. & Fusshauer, W.: Arch. Exp. Pathol. & Pharmakol. 182：477，1936. — 20) Bennett, L. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 69: 52，1948.

# 放射性沃度標識 Rose Bengal による新胆嚢機能検査法及びその臨床的応用について

千葉大学医学部第一内科（指導　三輪清三教授）
高　沢　　五　郎

# NEW GALLBLADDER FUNCTION TEST WITH RADIOACTIVE IODINE LABELLED ROSE BENGAL AND ITS CLINICAL APPLICATION

BY

Gorō Takazawa
The Ist Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba Universtiy
(Prof.: Seizō Miwa)

**梗概**　放射性 Rose Bengal を用いて，肝臓及び胆嚢の検査法について研究を行ない，新胆嚢機能検査法を考案して，臨床的に應用を試みた．$^{131}$I Rose Bengal 8μc を静注し，シンチレーション計数管を用いて，肝臓部及び胆嚢部で体外計測を行ない，肝攝取排泄曲線及び胆嚢胆汁流出曲線を求める．その曲線を肝初期上昇値，肝攝取率，肝排泄率，胆嚢流入率，胆汁流出開始時間，15分，30分，60分流出率及び胆嚢値半減時間等の各要素に分析する．臨床 410例に試みた結果では，肝疾患では肝における攝取及び排泄が障害されるため，胆嚢への流入が減少するが流出は比較的良好である．胆石症及び胆嚢炎では肝の攝取排泄は良好であつても，胆嚢の流入及び流出が障害されている．胆嚢病症では胆嚢への流入は良好であるが，流出開始時間が延長したり，或は流出が遅延したり逆に急速に行なわれる例もある．肝機能，胆嚢機能及び肝外胆道流通状態を，一貫して知ることが出来るのが本法の利点である．

## I　緒　　言

胆道疾患に関する研究は古くから多数の人々によつて行なわれ，幾多の知見が示されている．しかし胆道の生理に関してはなお不明の点があり，胆汁排出機転の解明は現在も未だ重要な事柄である．

最近アイソトープの医学への応用が盛んとなり，臨床的にも広く用いられるようになつて来た．しかし胆道疾患の研究へのアイソトープの応用は少なく，僅かに Stirret and Yuhl[1] その他二，三の報告をみるのみである．

著者は放射性 Rose Bengal を用いて，肝臓及び胆嚢の検査法について研究を行ない，新しい胆嚢機能検査法を考案し，臨床的に肝胆嚢疾患々者に応用を試みたので，その結果について報告する．

## II　放射性 Rose Bengal 及びその生体内動態

1.　放射性 Rose Bengal ($^{131}$IRB) について

1953年 Tabern 等がイオン交換法によつて，Rose Bengal に放射性沃度 $^{131}$I を標識することに成功し，Taplin 等[2] は $^{131}$IRB を利用した肝臓の色素摂取排泄試験について報告した．

教室大藤等[3] はイオン交換法とは異なる新しい方法で，$^{131}$I と Tetrachlorfluorescein から放

射性 Rose Bengal を合成することに成功した.

2. 静注された $^{131}$IRB の生体内での動態

ヒトでは静注された $^{131}$IRB は, 90%以上が血清アルブミンと結合し体内を循環している.

家兎に $^{131}$IRB を静注し, 15分, 1時間, 6時間及び24時間後に解剖し, 各臓器単位重量当りの放射能の強さを臓器相互で比較すると, 肝臓に最も多く集つている. 肝臓では15分で最も多く, 1時間, 6時間, 24時間と経過するに従つて減少している. そして胆汁及び糞便中に大量の排泄が見られるが, 尿中へは極めて僅かしか認められない.

3. 肝臓による $^{131}$IRB の摂取と排泄

肝臓による $^{131}$IRB の摂取と排泄の状態を知るために, 理研製シンチレーション計数管（螢光体直径1インチの NaI の結晶), レートメーター, 及び自記記録計を用いて, 胆石症で胆嚢摘除後, 外胆汁瘻を造つてある患者のうち, ＢＳＰ値正常の者及びＢＳＰ排泄障害のある例で, 血液, 肝臓, 胆汁及び尿の四者について経時的に観察を行なつた.

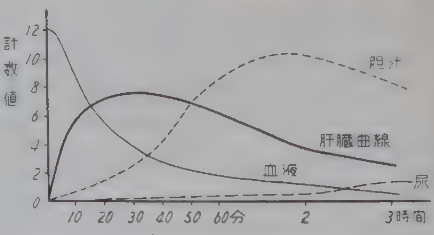
被検者を背臥位にし, 肺肝境界と右鎖骨中線が交叉する部位に, 1インチの指向性コリメーターをつけた計数管をあて, 体外計測を行なつて, 肝臓で $^{131}$IRB が摂取排泄される状態を記録する. $^{131}$IRB静注後2～3分で肝臓部の計数値が急速に増加し始め, 30分前後で最高に達し, その後次第に減少して行く. その変化の状態が記録紙上に一つの曲線として描記される ($^{131}$IRB肝摂取排泄曲線).

静注後2分, 4分, 8分……に採血し計測すると, 2分のものが最も高い値を示し後急速に減少している. 時間と計数値の関係を図に描くと, 時間の経過と共に急速に下降する曲線が得られる（血中減衰曲線).

外胆汁瘻から10分毎に採取した胆汁で計測すると, 10分～20分後から計数値が増加し始め, 40～50分頃から急に増加し, 2時間前後で最高となり後減少する（胆汁中排泄曲線).

静注後1時間, 3時間, 6時間, 6～24時間及

図1. $^{131}$IRB 静注後の体内動態




び48時間に採尿（蓄尿）して計測すると, 1時間尿では極めて僅かしか排泄が認められないが, 3時間及び6時間尿では若干増加している. そして6～24時間及び48時間尿では再び減少している（尿中排泄曲線).

これら四曲線, 即ち $^{131}$IRB 肝摂取排泄曲線, 血中減衰曲線, 胆汁中排泄曲線及び尿中排泄曲線の間には密接な関係が見られる（図1).

肝排泄機能正常例では, 静注後血中で急速に減少し, 肝臓での最高値が高く, またそれに達する時間が25～30分であり, 胆汁中での計数値が増加し始め, 最高値の時間が早く, 尿では3時間及び6時間尿で若干の排泄が認められるが, 1時間, 6～24時間及び48時間尿では極めて僅かである. これに反し, 肝排泄機能障害者（ＢＳＰ値30%）では, 血中での減少が前者に比し緩徐であり, 肝臓での最高値も低く, また最高値到達時間も50～70分と遅延しており, 胆汁中への排泄も遅延している. 尿中への排泄は1時間目から増加しており, 3, 6時間尿でも正常例より増加し, 更に24時間及び48時間尿でも排泄増加が認められる. すなわち, 肝排泄機能障害者では, 肝臓での $^{131}$IRB の摂取排泄が障害され, 胆汁中への排泄が減少し, 正常の場合には極めて僅かしか見られない尿への排泄が, 増加していることが認められる. $^{131}$IRB の胆汁中の分画をみるために外胆汁瘻患者で$^{131}$IRB 静注後, 90～150分の間に採取した胆汁を約10倍に濃縮し, その 0.003ccを血清と共に濾紙電気泳動装置で同一濾紙上に泳動せしめた. 血清アルブミンが原点より約9cmの位置に至つた所で泳動を止め, 乾燥固定後染色した. 胆汁

の濾紙では，原点より13～16cmの部分にビリルビンによると思われる黄色の着色が見られ，計測によりその部にほゞ一致して高計数値が認められた．ゾンデで採取したB胆汁でもほゞ同様の結果が得られた．

## III　放射性 Rose Bengal による肝機能検査法

Taplin 等[2]は，肝臓による ¹³¹IRB の摂取排泄曲線から，肝循環，肝細胞機能，胆道流通の三つの状態が判定出来るとした．そして肝疾患の鑑別診断，特に肝内性と肝外性閉塞性黄疸の鑑別に有用であろうと述べている．

教室大藤[3]は，¹³¹IRB 肝摂取排泄曲線を初期上昇値，摂取時間，摂取率及び排泄率の各要素に分析し，初期上昇値と肝血流指数，摂取率とBSP値，排泄率と血清アルカリフォスファターゼ値との間に，また摂取率及び排泄率と肝生検組織所見との間にも相関性のあることを報告している．

## IV　放射性 Rose Bengal による胆嚢機能検査法

著者等は，¹³¹IRBを利用し肝機能検査法について研究[4)~8)]すると共に，胆嚢についても ¹³¹IRB を応用して，従来の検査法とは異なつた独自の新胆嚢機能検査法を考案し臨床的に応用した．

その方法は ¹³¹IRB 肝機能検査にひき続いて胆嚢の検査を行なうものであり，8 $\mu$cの ¹³¹IRB を1回注射するだけで，肝機能の状態を知ると同時に，肝外胆道の流通状態及び胆嚢の収縮機能を一貫して知ることが出来る．

### A．基礎的研究

朝空腹時に ¹³¹IRB を静注すると，急速に肝臓で摂取され，胆汁と共に排泄されて胆嚢に流入し貯留される．静注3時間後に右下肋部に計数管をあてると，胆嚢部に相当して肝臓部，腹部等に比較してはるかに高い計数値が認められる（図2）．

この右下肋部で高い値を示す部位が胆嚢部に一致すること，また計数値が貯留されている¹³¹IRBに基づくものであることを証明するために，経静脈性胆嚢造影法及び十二指腸ゾンデ法により比較検討した．

図2．　放射性 Rose Bengal　8 $\mu$c静注3時間後身体各部の計数値の分布

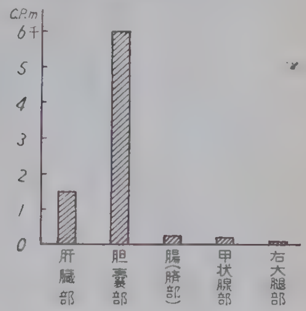
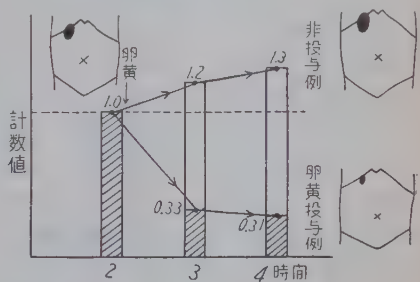



図3．　胆嚢造影像と胆嚢部計数値の比較及び卵黄投与によるそれらの変動
（放射性 Rose Bengal と Biligrafin 同時注射による観察）



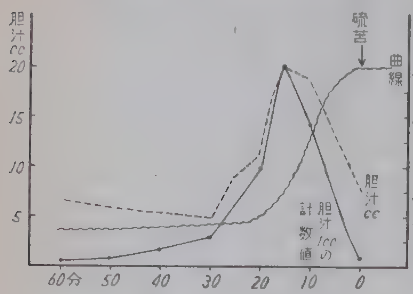

### 1.　胆嚢造影法による検討

健常人で朝空腹時に，30%ビリグラフィン20ccを ¹³¹IRB　8 $\mu$c と混合して静注し，2時間後に背臥位でX線透視を行ない胆嚢の部位を確認する．次いで同姿勢にて計数管を右下肋部にあて高い計数値を示す部位を求めると，先の透視による胆嚢の位置とよく一致する．注射後時間を追つて胆嚢部で計測すると2，3，4時間と経過するに従い高値を示す．一方胆嚢のX線像も大きさを増し，陰影濃度も増加する．また混注2時間後に卵黄3個を経口投与し経過を追つてX線撮影と計測を行なうと，時間と共に胆嚢陰影は縮小し同時に計数値も減少して来る（図3）．

### 2.　十二指腸ゾンデ法による検討

¹³¹IRB 静注後2～3時間して十二指腸ゾンデを嚥下させる．先端が十二指腸内に入つたことを

図4．硫苦投与による胆嚢胆汁流出曲線と流出胆汁の量及び計数値の比較
（十二指腸ゾンデ法25%硫苦40cc）




確かめた後，計数管を右下肋部にあて高い計数値を示す部位を求め，自記々録計により計数値の変動を描記する．次いで25%硫苦40ccをゾンデから注入すると，数分で濃厚な胆嚢胆汁の流出が見られ胆汁の量も増加する．

一方記録紙上でも濃厚な胆汁の流出に一致して，計数値の急速な減少が見られ曲線は低下する．また硫苦注入後5分毎に胆汁を採取し，乾燥後計測すると曲線が急速に低下した時の胆汁で最も高い値を示す（図4）．

3．　肝臓部，胆嚢部及び腹部曲線の比較

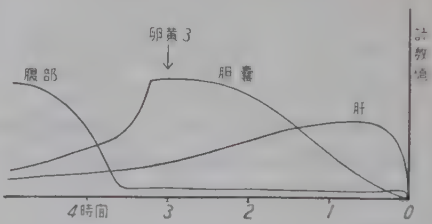
胆嚢造影法により胆嚢の部位を知り，同部に計数管の一つをあて，他の計数管を肝臓部及び腹部において，肝臓，胆嚢及び腹部での計数値の変動を，自動的にそれぞれ記録紙上に描記させる．$^{131}$IRB静注後肝臓で速かに摂取され，次いで排泄されて肝摂取排泄曲線が描かれる．胆汁と共に排泄された $^{131}$IRB は胆嚢に流入し，胆嚢部で計数値が増加して，上昇曲線が描記される．

この胆嚢部の曲線は肝臓部曲線の上昇よりもおくれて上昇し始め，肝臓曲線が下がり始めてからもなお上昇して，1，2，3時間と経つに従い高くなる．

腹部では肝，胆嚢部とは異なり2～3時間経つても僅かしか曲線の上昇が見られない．

静注3時間後に卵黄3個を経口投与すると，肝臓部曲線では著変は見られないが，胆嚢部曲線及び腹部曲線で著明な変化がみられる．

図5．肝臓部，胆嚢部及び腹部曲線の比較
（$^{131}$I Rose Bengal 8 $\mu$c 静注・健常人）




すなわち胆嚢部曲線は卵黄投与後10分前後で下降し始め，1時間で最初の値の1/3程度に迄下降する．一方腹部曲線は卵黄投与後，胆嚢部曲線の下降よりもおくれて20～30分頃から上昇し始め，1乃至2時間で最高値に達する．

卵黄投与後の胆嚢部曲線の下降及び腹部曲線の上昇は，胆嚢内の胆汁及び $^{131}$IRB が流出して消化管に移行したことを示している（図5）．

以上の事実より，$^{131}$IRB 静注2～4時間後に右下肋部において，肝臓部及び腹部等に比してはるかに高い計数値を示す部位は胆嚢の存在部位を示すものであり，またその計数値の変動は胆嚢胆汁の流出状態を表わすものであると考えられる．

B．臨床的応用

1．　検査対象

当教室に1957年から1960年迄に入院した患者のうち410例に検査を行なつた．その内訳は肝炎，肝硬変等の肝疾患125例，胆石症50例，胆嚢炎75例，いわゆる胆嚢病症48例，胃腸疾患58例，胆管癌及び膵臓頭部癌10例，更に対照例として肝胆路系疾患及び消化器系疾患を認めないもの44例である．

2．　検査方法

朝空腹時に被検者に背臥位をとらせ，打診によつて肺肝境界を定め，右鎖骨中線と交叉する部位を肝臓測定部とする．レートメーター及び自記々録計に接続した直径1インチの指向性コリメーター付きシンチレーション計数管を，同部に垂直にあてる．$^{131}$IRB 8 $\mu$c を静注し，60～90分にわたり肝臓部計数値の変動を曲線として描記させ，肝臓の循環状態，肝臓の色素摂取及び排泄状態を調べる．

静注3時間後に同様にして肝臓部で計測すると共に，甲状腺，腹部，右大腿部等でも計測し，甲状腺，腸管等への流入状態を調べた後，右下肋部に計数管をあて最も高い値を示す部位を探し，胆嚢測定部とする．

3．胆嚢への流入率

静注3時間後の肝臓測定部の値で，胆嚢部の値を割つたものを胆嚢への流入率と呼ぶ．これは肝臓から排泄された ¹³¹IRB の胆嚢への流入の程度を表わすものである．

4．胆嚢胆汁流出曲線

胆嚢への流入の良否をみた後，諸種排胆剤を投与して胆嚢内容の流出状態を検査する．その際胆嚢の収縮等による計数管のずれをなるべく少なくするために，口径5cmのコリメーターを使用する．排胆剤投与後胆嚢部で起こる計数値の変動を90分前後記録させると，胆嚢内の ¹³¹IRB の流出により計数値が減少して来て下降曲線を描く．

その曲線を放射性 Rose Bengal による胆嚢胆汁流出曲線と名付け，流出開始時間，流出開始後15分，30分，60分流出率，排胆剤投与後30分，60分流出率及び胆嚢値半減時間等の各要素に分析する（図6）．

流出開始時間＝排胆剤投与後曲線が下降し始める迄に要する時間

流出開始後流出率（15分，30分及び60分）＝ 流出開始後各時間迄に減少した値 / 流出開始前の胆嚢部の値

胆嚢値半減時間＝流出開始前の胆嚢部の値が半減する迄に要した時間

図6．胆嚢胆汁流出曲線

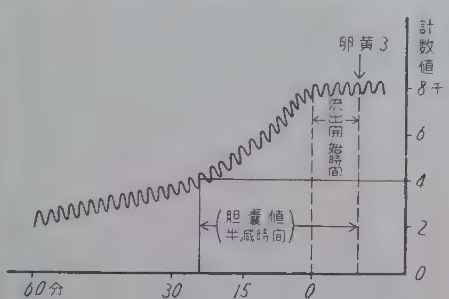
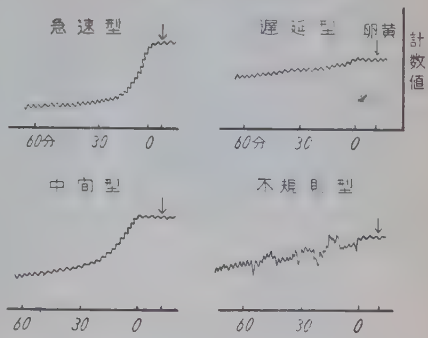



図7．胆嚢胆汁流出曲線の各型




5．胆嚢胆汁流出曲線の各型

胆嚢の収縮状態の良否に従い曲線に種々の型が見られる．その型によつて胆嚢胆汁流出曲線を，急速型，中間型，遅延型及び不規則型の四型に分類する（図7）．

急速型：　15分流出率が50%以上のもの
遅延型：　60分流出率が50%以下のもの
中間型：　急速型と遅延型の中間のもの
不規則型：　曲線が不規則なもの

## V　放射性Rose Bengalによる肝胆嚢検査成績

A．肝機能検査成績（表1）

1．初期上昇値

肝の血流状態を示すと考えられる初期上昇値は，対照例では10.7%であり，胆嚢病症11.3，胃腸疾患10.9であるが，肝疾患では7.4，胆石症8.9，胆嚢炎8.1，胆管癌及び膵臓頭部癌では6.6と低下している．

2．摂取率

肝細胞の摂取機能を示す摂取率は，対照例では0.91%であり，胆嚢病症0.86，胃腸疾患0.95であるが，肝疾患では0.46，胆石症0.63，胆嚢炎0.62，胆管癌及び膵臓頭部癌0.24と低下している．

3．排泄率

肝の最高値で静注3時間後迄に減少した値を割つて求めるが，肝臓の¹³¹IRB排泄状態を表わしている．対照例では44.6%，胆嚢病症44.6，胃腸疾患44.2であるが，肝疾患は26.7，胆石症32.7，胆

表1．放射性 Rose Bengal 肝胆嚢検査成績

| | | 例数 | 肝機能 | | | 胆嚢機能 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | 流出開始後流出率 | | | |
| | | 300 | 初期上昇値 | 肝摂取率 | 3時間排泄率 | 胆嚢流入率 | 流出開始時間 | 15分 | 30分 | 60分 | 胆嚢値半減時間 |
| 対照例 | | 30 | 10.7%₀ | 0.91%₀ | 44.6% | 4.0 | 9分 | 39% | 59% | 75% | 32分 |
| 肝疾患 | | 96 | 7.4 | 0.46 | 26.7 | 2.4 | 12 | 29 | 46 | 60 | 48 |
| 胆石症 | | 40 | 8.9 | 0.63 | 32.7 | 1.4 | 12 | 17 | 30 | 41 | 64 |
| 胆嚢炎 | | 40 | 8.1 | 0.62 | 36.3 | 2.0 | 16 | 24 | 37 | 53 | 60 |
| 胆嚢病症 | | 40 | 11.3 | 0.86 | 44.6 | 4.2 | 19 | 31 | 48 | 64 | 55 |
| 胃腸疾患 | | 31 | 10.9 | 0.95 | 44.2 | 3.6 | 14 | 32 | 49 | 67 | 47 |
| 胃切除 | Billroth I | 5 | | | | 3.0 | 8 | 44 | 61 | 72 | 28 |
| | B. II | 8 | | | | 3.9 | 14 | 34 | 47 | 62 | 51 |
| 胆管癌膵頭部癌 | | 10 | 6.6 | 0.24 | 2.2 | 0.6 | | | | | |

嚢炎36.3，胆管癌及び膵臓頭部癌では 2.2と減少している．

B．胆嚢機能検査成績（表1）

排胆剤として生卵黄3個を経口投与した 300例の成績を主として以下に述べる．

1.　胆嚢流入率

対照例では 4.0，胆嚢病症 4.2，胃腸疾患は 3.6であり，肝疾患は 2.4，胆石症 1.4，胆嚢炎 2.0，胆管癌及び膵臓頭部癌では 0.6と低下している．

2.　流出開始時間

対照例は平均9分であり，肝疾患12分，胆石症12分，胆嚢炎16分，胆嚢病症19分及び胃腸疾患14分である．

3.　流出開始後15分及び60分流出率

流出率は15分で対照例平均39%，肝疾患29%，胆石症17%，胆嚢炎24%，胆嚢病症31%及び胃腸疾患では32%であり，60分では対照例平均75%，肝疾患60%，胆石症41%，胆嚢炎53%，胆嚢病症64%及び胃腸疾患では67%である．

4.　胆嚢値半減時間

対照例は平均32分であり，肝疾患48分，胆石症64分，胆嚢炎60分，胆嚢病症55分及び胃腸疾患は47分である．

5.　初期上昇値，摂取率及び排泄率とＢＳＰ値

a．肝疾患例

肝炎，肝硬変等の肝疾患96例をＢＳＰ値 0～9%，10～19%，20～29%及び30%以上の四群に分類し，初期上昇値，摂取率，排泄率及び胆嚢流入率とＢＳＰ値との関係をみると表2の如くである．

ＢＳＰ値 0～9%群では初期上昇値 8.9，摂取率0.70，排泄率38.5，胆嚢流入率は 3.9でほゞ対照例に近い．10～19%群では初期上昇値 8.2，摂取率0.56，排泄率32.9，胆嚢流入率 3.0であり，20～29%群では初期上昇値 6.7，摂取率0.37，排泄率24.2，胆嚢流入率は 2.2と中等度に障害されている．30%以上群では初期上昇値 6.3，摂取率0.25，排泄率 9.0，胆嚢流入率は 0.7と高度に障害されている．

b．胆石症例

手術を行なつた胆石症30例の中，結石が胆嚢内

表2．ＢＳＰ値との関係

| | | 初期上昇値 | 肝摂取率 | 3時間排泄率 | 胆嚢流入率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 対照例 | BSP10～9 | 10.7%₀ | 0.91%₀ | 44.6% | 4.0 |
| 肝疾患 | 0～9% | 8.9 | 0.70 | 38.5 | 3.9 |
| | 10～19 | 8.2 | 0.56 | 32.9 | 3.0 |
| | 20～29 | 6.7 | 0.37 | 24.2 | 2.2 |
| | 30以上 | 6.3 | 0.25 | 9 | 0.7 |
| 胆嚢結石 | 0～9 | 10.3 | 0.84 | 44.4 | 1.3 |
| | 10以上 | 8.0 | 0.46 | 29.1 | 1.2 |
| 総胆管石 | 0～9 | 8.0 | 0.62 | 42.3 | 1.9 |
| | 10以上 | 7.5 | 0.38 | 9.9 | 0.9 |
| 胆嚢炎 | 0～9 | 8.5 | 0.70 | 40.7 | 2.2 |
| | 10以上 | 6.9 | 0.41 | 21.6 | 1.6 |
| 膵頭部癌胆管癌 | | 6.6 | 0.24 | 2.2 | 0.6 |

及び胆嚢管にあつたもの16例，総胆管にあつたもの14例である．

胆嚢結石16例中のＢＳＰ値 0～9％の12例では，初期上昇値10.3，摂取率0.84，排泄率44.4，胆嚢流入率は1.31であり，10％以上の4例では初期上昇値 8.0，摂取率0.46，排泄率29.1，胆嚢流入率は1.22であつた．

総胆管結石14例中のＢＳＰ値 0～9％の6例では，初期上昇値 8.0，摂取率0.62，排出率42.3で，胆嚢流入率は1.92であり，10％以上の8例では初期上昇値 7.5，摂取率0.38，排泄率は 9.9であり，胆嚢流入率は0.94であつた．

c．胆嚢炎例

ＢＳＰ値 0～9％群では初期上昇値 8.5，摂取率0.70，排泄率40.7，胆嚢流入率2.23であり，10％以上群では初期上昇値 6.9，摂取率0.41，排泄率21.6で，胆嚢流入率は 1.6であつた．

d．胆管癌及び膵臓頭部癌

全例ＢＳＰ値40％以上で初期上昇値 6.6，摂取率0.24，排泄率 2.2で胆嚢流入率は 0.6であつた．

Ｃ．胆嚢造影法と放射性 Rose Bengal 法の比較

ビリグラフィンによる胆嚢造影法と放射性 Rose Bengal法の成績を比較すると，対照例ではR.B. 法で胆嚢への出現率は 100%，胆嚢流入率4.0，卵黄投与後60分の流出率は67％であり，造影法では出現率 100%，陰影濃度$+_3$のもの17%，$+_4$のもの83%，卵黄投与後60分の陰影面積縮小率（収縮率）は63％である．胆石症ではR.B. 法の出現率75%，流入率 1.5，60分流出率39％であり，造影法の出現率は44%，陰影濃度－のもの56%，$+_1$及び$+_2$のもの16%，$+_3$及び$+_4$のもの28%，60分収縮率は32％である．

胆嚢炎（胆嚢病症も含む）では R.B. 法の出現率85%，流入率 2.9，60分流出率45%，造影法の出現率56%，陰影濃度$+_1$ 44%，$+_2$ 21%，$+_3$ 34%，60分収縮率は40％であつた．

R.B. 法の出現率と胆嚢造影法による胆嚢像の出現率を比較すると，両者共疾患別の比率はほゞ平行しており，若干 R.B. 法がまさつている．また胆嚢への流入率と造影像の陰影濃度とを比較すると，両者間に平行関係が認められ，流入率のよいものでは濃い陰影像を示し，流入率の低いものでは淡い陰影像を示しあるいは全く造影されていない．卵黄投与60分後の収縮率は両者共ほゞ同様である（図8）．

図8．胆嚢収縮率



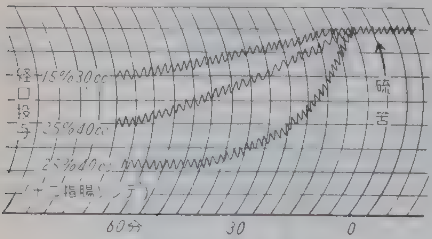

表3．各疾患時の流出型

| | 例数 254 | 対照例 30 | 肝疾患 75 | 胆石症 26 | 胆嚢炎 39 | 胆嚢病症 40 | 胃腸疾患 44 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 急速型 | 25 | 6 | 5 | 0 | 1 | 9 | 4 |
| 遅延型 | 69 | 0 | 17 | 21 | 18 | 7 | 6 |
| 中間型 | 152 | 23 | 52 | 4 | 19 | 22 | 32 |
| 不規則型 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |

Ｄ．各種疾患時の胆嚢胆汁流出曲線の型

表3の如く，対照30例中に中間型23例，急速型6例が見られ，肝疾患75例中々間型52例，急速型5例，遅延型が17例ある．胆石症の26例では急速型はなく，遅延型21例，中間型が4例あり，胆嚢炎の39例中遅延型が18例，中間型が19例ある．胆嚢病症の40例では急速型9例，遅延型7例，中間型22例，不規則型2例であり，胃腸疾患44例では急速型4例，遅延型6例，中間型32例がみられ

図9．硫苦投与による胆嚢胆汁流出曲線




た．

各疾患合計 254例では急速型25例，遅延型69例，中間型 152例で不規則型は8例であつた．

E．諸種薬剤投与による成績

1.　硫苦（図9）

臨床的に胆嚢疾患の際しばしば使用される硫苦では，15%液30ccを経口投与した場合，胆嚢胆汁流出曲線は徐々に低下するが，投与後1時間しても軽度の下降しか認められない．25%液40ccを経口投与すると，中等度の曲線の下降が見られる．十二指腸ゾンデ法を行ない，25%液40ccを注入した場合には，かなり高度の曲線の下降が認められる．またゾンデから25%液40ccを注入し，曲線が下降して平行に達した後，卵黄3個を追加して経口投与すると，更に曲線が下降しゾンデから胆汁の流出するのが認められた．

2.　自律神経剤

1% Pilocarpin 0.7cc皮下注射で徐々に曲線が下降するのが認められ，不規則型を示していた．

0.1% Atropin 0.7cc皮下注射では，1時間以上にわたつて曲線の下降は認められなかつた．

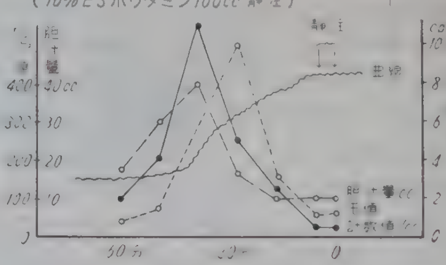
0.1% Adrenalin 0.7cc及び 0.1% Noradrenalin 0.7cc皮下注射でも，曲線の下降は認められなかつた．

3.　その他の薬剤

脳下垂体後葉製剤の Atonin 5単位を注射した場合には，1時間以上にわたつて曲線の下降が殆どみられず，卵黄3個を追加して経口投与すると数分後から曲線が下降し胆汁が流出した．

図10．アミノ酸静注による胆汁流出曲線と流出胆汁の量，計数値及びモイレングラハト値

（10%ESポリタミン100cc静注）




10%デヒドロコール酸ナトリウム10ccの静注により数分後から曲線が下降したが，P.T.M.C. 塩 200mgの筋注では曲線は下降しなかつた．

40%ブドウ糖40ccの静注及び経口投与では，曲線は下降しなかつた．

静注用脂肪乳剤ファトゲン50cc（注射用蒸留水中に精製ゴマ油10g，大豆レシチン 0.1g，dl-メチオニン 0.2g，ブドウ糖4g含有）を静注した場合，1時間以上にわたつて曲線の下降はみられず，卵黄3個を追加投与すると十分前後で曲線が下降した．ファトゲン50ccを経口投与した場合には曲線の下降がみられた．

卵白3個分の経口投与でも曲線が下降した．蛋白成分であるアミノ酸を含有する10%ESポリタミン液 100ccの静注により，数分後から胆汁流出曲線の下降がみられ，また前もつてのませておいた十二指腸ゾンデから曲線の下降と一致して濃厚な胆汁が流出した（図10）．

この事から，アミノ酸製剤は経静脈性に排胆作用を有する事が認められた．

ESポリタミン液中に含まれる11種のアミノ酸について各単体を作成して検査し，L-Lysine, L-Histidine, L-Leucine及び L-Isoleucine で静注した場合に胆汁流出作用を認めた．

## VI　総括及び考案

放射性 Rose Bengal を用いて肝臓及び胆嚢の検査法について研究を行ない，新しい胆嚢機能検査法を考案し臨床的応用を計つた．

各種疾患 410例に実施し，胆嚢の収縮状態を曲線として表わし，各要素に分けて観察した．

胆嚢への流入は胆嚢病症，胃腸疾患では対照例に近いが，肝疾患，胆嚢炎，胆石症では中等度に減少しており，胆管癌及び膵臓頭部癌では高度に低下している．

胆嚢への流入は胆石症や胆嚢炎のように胆嚢自体に病変があつて，充分に流入及び貯留濃縮が行なわれない場合にはもちろん低下するが，肝疾患で胆嚢自体に病変がない場合にも低下していた．これは肝臓での摂取及び排泄が障害されているためであると思われる．ＢＳＰ値により４群に分けて検討してみると，肝疾患の中でも肝の摂取排泄障害が軽度の例では胆嚢への流入が良好であり，摂取排泄障害が高度の例（ＢＳＰ40%以上）では胆嚢への流入が非常に低下している．このことは胆嚢造影の際ＢＳＰ値30%以上例では胆嚢が造影されにくいと云うことをよく説明している．

総胆管結石及び胆嚢結石例のＢＳＰ値 0～９%群では，肝の摂取及び排泄は比較的良好であるが，胆嚢への流入は減少している．10%以上群では肝の摂取及び排泄が障害され，胆嚢への流入も高度に低下している．すなわち胆石症では肝の排泄障害のある場合はもちろん，排泄機能の良好な場合にも胆嚢への流入が低下している．

胆嚢炎例中ＢＳＰ値 0～９%群では，肝の摂取排泄共良好であるが胆嚢への流入は低下し，10%以上群では肝の摂取排泄共中等度に障害されており，胆嚢への流入は更に低下している．

胆嚢結石及び胆嚢炎のＢＳＰ10%以上の11例中７例に，胆管炎の合併が認められたが，これらの例では肝の摂取及び排泄が中等度に障害されており，胆嚢の流入も低下している．

胆嚢結石及び胆嚢炎では，肝臓の摂取及び排泄の不良な例はもちろん良好な例でも，胆嚢への流入が障害されている．これらの例では，静脈性胆嚢造影法を行なつても造影不良の例が多いが，胆嚢造影法では胆嚢結石及び胆嚢炎で造影不良の場合と，肝排泄障害のために胆嚢への流入が減少して，造影不良になつた場合との鑑別が困難である．

このような例で胆嚢切除術を行なつた場合，肝機能障害の少ない例では術後経過が良好であるが，胆管炎を合併して肝排泄障害を有する例では，術後発熱，黄疸，肝機能障害等を起こし経過が不良の例が多い．

放射性 Rose Bengal 法では胆嚢の運動機能を知ると同時に肝の摂取排泄機能を知ることが出来るので，手術前に行なうことにより手術適応決定の参考とし，また術後の経過判定特に肝外胆道の流通状態を知るのに役立てる事が出来る．

胆嚢病症及び胃腸疾患では胆嚢への流入は良好であるが，胆管癌及び膵臓頭部癌では胆嚢への流入流出が高度に障害されている．

卵黄投与後曲線が下降し始める迄の時間は，対照例では平均９分（３～25分）であり，胆嚢病症では３分から25分と対照例に近い群と，30分から80分と非常に遅延している群があり，平均19分と遅延している．

対照例では流出率が15分で39%，60分で75%であり胆嚢値半減時間は32分であるが，胆石症では流入がわるく，流出率も15分で17%，60分で41%であり，胆嚢値半減時間も64分と遅延しており，胆嚢の機能が障害されている事を示している．

胆石症のうち総胆管結石，胆嚢管結石等で胆道の閉塞が起こつている場合には，胆嚢への流入が認められず従つて流出もみられない．

胆嚢結石の場合，結石で胆嚢内が充満しているような例では胆嚢への流入流出が認められないが，少数の結石の場合には胆嚢への流入及び流出が認められることが多い．

胆嚢炎では中等度に障害が認められ，中でも急性胆嚢炎で炎症々状の強いものでは障害が高度であり，慢性胆嚢炎で症状の緩解しているものでは軽度でほゞ対照例に近い値を示している例もある．胆嚢炎の中で胆嚢の流入流出が良好なものでは胆嚢の運動機能がなお保たれており，このような例で胆嚢摘除術を行なつた場合，胆嚢の流入流

出不良例に比して術後に種々の愁訴が出てくることが多いようである.

胆嚢病症では流入は良好で15分流出率31%, 60分では61%であるが, 胆嚢値半減時間は55分と遅延している. 胆嚢病症40例のうち9例で急速型がみられ, この群では胆嚢値半減時間は24分と早く, 遅延型の7例では90分と延長している.

肝疾患では胆嚢への流入が中等度に低下しているが, 流出率は15分で29%, 60分では60%と比較的良好であり, 半減時間は48分と若干遅延している.

胃腸疾患では流入及び流出が軽度に低下しており, 胆嚢値半減時間もやゝ遅延している.

胃潰瘍等で胃切除を行ない, Billroth 第二法及び Brown 氏吻合術を施行し, 胃内容が十二指腸乳頭部を通過しない例でも卵黄の経口投与によつて曲線の下降がみられた. この例で25%硫苦40ccの経口投与では曲線の下降が認められなかつた.

各疾患時の胆汁流出曲線の型をみると対照例では中間型が大部分であり, 急速型も若干みられ, 肝疾患及び胃腸疾患では中間型が多く, 遅延型及び急速型もある. 胆石症では流入がわるく遅延型を示す例が多い. 胆嚢炎では中間型と遅延型が多く, 胆嚢病症では中間型が約半数であり, 急速型, 遅延型及び不規則型の各型を示している. 遅延型及び不規則型を示した中のある例では, 胆嚢造影像で Hypertonic dyskinesia の像がみられた.

遅延型では数時間又はそれ以上にわたつて胆嚢の排泄が遅延しており, いわゆる Hypotonic dyskinesia あるいは Hypertonic dyskinesia の一部に相当するものと考えられる.

急速型では胆嚢内容の排泄が卵黄3個経口投与後20分前後で行なわれる例もあり, これはいわゆる Hyperkinetic dyskinesia に相当するものと思われる.

胆嚢病症の中には卵黄3個経口投与後80分後にやつと曲線が下降し始め, 中間型を示した例もあつたが, このような例は Hypertonic dyskinesia に相当するものと考えられる.

異常な流出型を示すものゝうち急速型は対照例においても少数認められ, また胆嚢病症, 肝疾患及び胃腸疾患例においても認められるが, 胆石症では全く認められない. 対照例中の急速型を示す例は自律神経機能検査の結果が何れも陽性であり, 自律神経系の緊張異常があるものと思われる.

急速型を示すものは器質的な変化によるものは少なく, 多くは機能的なものであると考えられる. 遅延型は対照例では認められず, 肝疾患及び胃腸疾患に若干あり, 胆石症及び胆嚢炎で多く認められる. 遅延型を示す胆嚢疾患のうち手術を行なつた全例で胆石形成, 胆嚢壁肥厚及び総胆管の拡張等の器質的な変化の何れかゞみられた.

諸種薬剤の排胆作用についてみると, 硫苦では経口投与でも胆汁流出作用を有するが, ゾンデで十二指腸部に注入した方が作用が強い.

一般に排胆剤として用いられている卵黄では経口投与により胆嚢はよく収縮し, ゾンデで直接十二指腸部に注入しても排胆作用を有する. また Billroth 第二法で胃切除を行ない, 胃内容が十二指腸乳頭部を通過せずに直接空腸に移行する例でも, 卵黄の経口投与により胆嚢が収縮し胆汁が流出した. この例で硫苦を経口投与した場合胆汁の流出はみられない. このことから硫苦は十二指腸乳頭部のみに作用して排胆作用を示すものであり, 卵黄は十二指腸のみでなく空腸にも作用して排胆作用を示すと考えられる.

脂肪乳剤は経口投与した場合は排胆作用がみられるが, 静注した場合には認められず, 蛋白成分のアミノ酸では経口投与した場合の他, 更に経静脈性にも排胆作用がみられた.

アミノ酸が経静脈性に排胆作用を有することは胆汁排出生理の解明上, 重要な手がかりとなるものと思われる. また胆嚢造影法の際に胆嚢収縮剤として使用する等の臨床的応用の可能性もある.

肝臓の色素排泄試験として現在主にＢＳＰ試験が用いられており, 胆嚢検査法の一つとして胆嚢

造影法がある.

ＢＳＰ試験は肝実質障害を示す鋭敏な検査法とされているが，肝機能を血液を介して間接的に検するものであり，肝機能自体はそれ程悪くなくても肝への血液循環が障害され，色素の流入が減少すれば成績がわるく出る．肝への色素の流入が良好であつても検査成績のわるい場合，肝の色素摂取が主として侵されているのか，摂取はよくても排泄が障害されているのか等の点はＢＳＰ試験では不明である.

放射性 Rose Bengal 法では直接肝臓部で体外計測を行なうことにより，初期上昇値で肝の循環状態を知り，また摂取率及び排泄率によつて肝の摂取排泄機能を知り，病因を更に詳しく追求することが出来る.

胆嚢造影法は臨床的に有用な検査法であるが，経口法あるいは経静脈法の場合共に肝の排泄状態に影響される．胆嚢の造影が不良の場合胆嚢の病変のためであるか，肝の造影剤排泄不良のためか判定困難なことがある．放射性 Rose Bengal 法では肝摂取排泄曲線によつて肝機能を同時に知ることが出来るので，肝の排泄障害と胆嚢の変化との関係を容易に判定することが出来る.

肝臓及び胆嚢胆道系の機能を，同時に一貫して動的に観察出来ることは本法の利点である.

本法によつて胆嚢機能をすべて知ることはもちろん不可能であるが，胆嚢造影法，十二指腸ゾンデ法等の諸検査法と併用することにより，胆嚢胆道系疾患の病態を精細に把握し正確に診断し得るようになるものと考える.

## VII 結　論

1) 放射性 Rose Bengal を利用して新胆嚢機能検査法を考案し，臨床例 410例に実施した.

2) シンチレーション計数管，レートメーター及び自記々録計を使用して，肝臓部及び胆嚢部で体外計測を行なうことにより，肝臓での色素摂取排泄状態，胆嚢への流入流出及び肝外胆道の流通状態を一貫して連続的に知ることが出来る.

3) 胆石症及び胆嚢炎では肝臓での摂取及び排泄は胆管炎を合併した例を除いては良好であるが，胆嚢への流入が低下し流出も障害されている.

4) 胆嚢病症では流入は良好で流出開始時間の延長した例もあり，流出型で急速型と遅延型がみられ，運動機能の異常が観察された.

5) Billroth 第二法で胃切除を行ない，胃内容が十二指腸乳頭部を通れない例で，卵黄の経口投与により胆嚢内容の流出がみられたが，硫苦の経口投与では認められなかつた.

6) 脂肪乳剤の経口投与では排胆作用がみられたが，静注した場合には認められなかつた.

7) アミノ酸製剤で経口的及び経静脈性に排胆作用を認めた．更に必須アミノ酸の L-Lysine, L-Histidine, L-Leucine 及び L-Isoleucine が経静脈性に排胆作用を有することを発見した.

（本論文の要旨は，第56回日本内科学会総会講演会及び第45回日本消化機病学会総会において一部を発表した).

## 文　献

1) Stirret L.A. et al.: Arch. Surg. 68: 417 (1954). —2) Taplin. G.V. et al.: Peaceful uses of Atomic Energy, 355 (1956). —3) 大藤正雄：日内会誌49：1292 (1961). —4) 三輪清三他；日消会誌54:8号 44頁 (1957). —5) 三輪清三他；日消会誌55:7号 53頁 (1958). —6) 三輪清三他；日内会誌48: 742頁 (1959). —7) 三輪清三他；最新医学15:5号16頁 (1960). —8) 三輪清三他；肝臓2: 1号14頁 (1960) —9) 三輪清三他：日消会誌57：8号 124頁 (1960).

臨　　床

# 家族的に多発した若年性重症肝硬変症

北海道大学医学部第三内科学教室（主任　高杉年雄教授）
中野知弘，浅野　稔，佐野博昭
同第二病理学教室（主任　安保　寿教授）
前沢　貢

## SEVERE JUVENILE CIRRHOSIS OF THE LIVER OCCURRED IN MANY MEMBERS OF A FAMILY

BY

Tomohiro Nakano, Minoru Asano, Hiroaki Sano
The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaidō University
(Director: Prof. T. Takasugi)
Mitsugu Maezawa
The 2nd Department of Pathology
(Director: Prof. H. Anbo)

**梗概**　いわゆる家族性肝硬変症は極めて稀な疾患である．著者等は，12才から14才の同胞3人を最近10年間に，同様症状の不明肝疾患で死亡せしめた17才男子の肝硬変症を観察した．初発症状は全身倦怠，感冒様症状で，次いで黄疸，微熱，腹痛，食欲不振等が出現した．入院時，尿ウロビリノーゲン強陽性，血球減少，A/G比の低下，BSP強陽性等が著明であつたが，クンケル，チモール混濁試験等の膠質反応は比較的軽度陽性であつた．又，血清アルギナーゼ高活性値及びコリンエステラーゼ活性値の低下が著しかつた．家族歴及び臨床的に肝硬変と診断したが，病理学的には，胆汁性肝硬変であり，その中でも Cholangitic type に属するものと思われた．本症の成因は不明であるが，先天性肝薄弱状態があり，toxic な原因が働いて，特に細胆管に反應が著しく，種々の型の肝硬変の出現を見るのではなかろうか．

### I　緒　　言

肝硬変症は，主として成人に認められる疾患で，20才以下の若年者に発生する事は稀ではあるが，第二次大戦以後は，かゝる若年性肝硬変症に関する報告は増加の傾向を示し，特にその病因論並びに形態学的変化について興味ある研究が発表された．

しかし，家族的に多発をみた若年性肝硬変症についての報告は極めて少ない．著者等は12才から17才に至る4人の同胞が次々と同じ症状の肝疾患で死亡した中の1例について，臨床的並びに病理解剖学的に検索する機会を得たのでこゝに報告する．

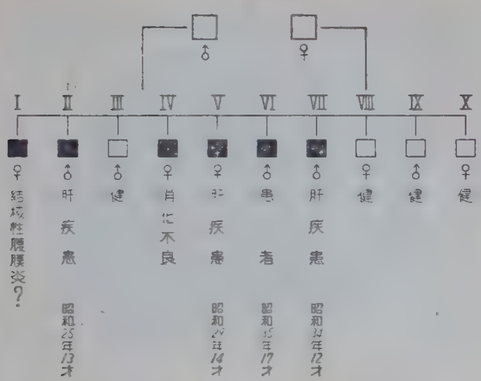
### II　症　　例

患者．古○武○，17才，男子．職業　営林署職員．

入院時の主訴：　全身倦怠感，心窩部鈍痛．

家族歴：　両親共著患をしらず，血族結婚も否定されている．同胞は10名で，患者は第6子．その中3名の兄妹が，13才，14才，12才でそれぞれ

図1．家族歴




症状の類似した肝疾患で死亡している（図1）．それらは病初，全身倦怠感，感冒様症状，或は顔面の軽度の浮腫で始まり，次いで黄疸が出現，増強し，全例共腹水並びに全身性の浮腫が強く，かつ出血性素因と思われる症状のもとに死亡している．経過は極めて速かで，3名共自覚症状出現より1月以内で総べて死の転帰をとつた．因みに，診療に従事した医師により3例共肝疾患と診断された．

既往歴：　生来健康で肝疾患，梅毒，マラリア，結核，急性伝染病等に罹患した事はなく，又飲酒，喫煙もしない．

現病歴：　昭和35年5月中旬，軽度の悪寒，発熱があり，更に上記主訴が加わつた為，医師を訪れ，眼球結膜の亜黄疸を指摘され，通院治療をうけた．6月に入り，自覚症状は益々増強，黄疸も明らかとなり，その後一時症状の緩解をみたが，6月下旬には再び増悪，悪寒，全身倦怠感と共に心窩部重圧感及び黄疸が著しくなつた．数日後，黄疸のみは消退したが，顔面は全く蒼白となり，極度の食欲不振に陥り，昭和35年7月2日当科に入院した．

入院時所見：　体格中等度，栄養やゝ不良，皮下脂肪，筋肉発育中等度，顔面は蒼白．皮膚に出血斑，発疹，黄疸，蜘蛛状血管腫等を認めない．脈拍やや頻数，整調．血圧 122～58mmHg，呼吸平静，体温は 37.2°C～38.2°Cの間，眼球結膜は強く貧血性，亜黄疸を呈するが，角膜に Kayser-Fleischer Ring は認めない．瞳孔は尋常，何処にもリンパ節腫脹は認められない．心濁音界は右側，胸骨中央，上方，左第3肋骨上，左側，左乳腺上にあり，心尖第1音不純，第2肺動脈音亢進．肺肝境界第5肋骨上．肺の聴打診ほゞ尋常．腹部は正常膨隆，肝脾共に触知不能．静脈怒張なく，腹水も証明されない．四肢その他に浮腫は認めず，病的反射もない．

入院時検査成績：　尿は濃褐色，弱アルカリ性，蛋白，糖，ビリルビン陰性，ウロビリノーゲン強陽性．屎は下痢便の事多く，黒褐色，消化不良だが，潜血反応，虫卵共に陰性．血清梅毒反応陰性，ツベルクリン反応弱陽性．赤血球沈降速度1時間値60mm．胸部X線写眞で心肺に病的所見を認めないが，横隔膜は右側やゝ上昇している．心電図ではT波の軽度平坦化を見るのみである．血液では赤血球数 164×10⁴，網赤血球68‰，血色素38%（Sahli），ヘマトクリット値14.5，色素指数1.18で高度貧血を示す．白血球数5200，好酸球1.5%，中性好性杆状核球 3.0%，分葉核球51.0%，リンパ球41.5%，單球3%，血小板数17.6万，出血時間7分（Sahli-Fonio 法），ルンペル・レーデ現象陰性，赤血球のクームス試験陰性，低張食塩水に対する抵抗は最小0.40%，最大0.32%，プライス・ジョンズ曲線は正常像を示し，平均直径は 7.9μ．血清電解質は Na 145mEq/l，K 5.2 mEq/l，Cl 103mEq/l で正常範囲にあつた．

肝機能検査（図2）では，血清蛋白量は減少，蛋白分屑像では，アルブミンは減少，グロブリンは増加，中でも γ-グロブリンは著増し，A/G 比は極めて低下，クンケル試験，チモール混濁試験等は軽度陽性，BSPは高度障害を示した．血清酵素学的検索では，アルカリフォスファターゼ（Alp），トランスアミナーゼ（GOT，GPT），オルニチンカルバミールトランスフェラーゼ（OCT）等各活性値はほゞ正常域にあつたが，コリンエステラーゼ（CHE）は高度低下，アルギナーゼ（Arg）は高活性値を示した．血清鉄，血清

図2．肝機能検査成績

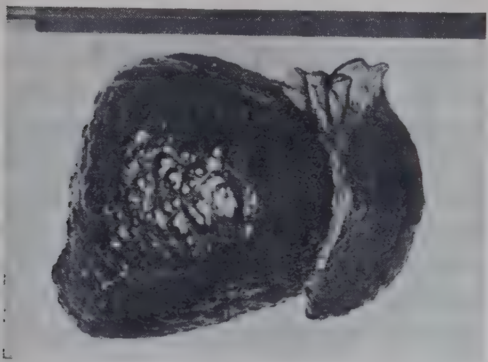
| | | 入院時 | 13/Ⅶ | 20/Ⅶ | 31/Ⅶ | 正常値・単位 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 血清総蛋白 | | 5.8 | 6.0 | | 4.9 | g/dl |
| 総ビリルビン | | 1.0 | 1.5 | | 15.5 | mg/dl |
| クンケル | | 15.0 | 14.4 | | 16.1 | |
| TTT | | 5.0 | 4.2 | | 4.1 | |
| BSP | | 30.0 | 14.0 | | 21.8 | 45分後% |
| 血清蛋白分画像 | Al | 28.6 | | | | |
| | Gl $\alpha_1$ | 9.0 | | | | |
| | Gl $\alpha_2$ | 5.1 | | | | |
| | Gl $\beta$ | 8.5 | | | | |
| | Gl $\gamma$ | 48.8 | | | | |
| | A/G 比 | 0.4 | | | | |
| 血清酵素活性値 | GOT | 42.8 | 201.6 | 166.6 | 110 | 26.9± 5.3 |
| | GPT | 8.7 | 99.2 | 138.6 | 63.9 | 23.7± 7.6 |
| | アルギナーゼ | 22.5 | 34.6 | | 25.2 | 0～ 2.5 |
| | OCT | 0.1 | 0.2 | | 0.18 | 0～ 0.1 |
| | コリンエステラーゼ | 0.3 | 0.2 | | 0.18 | 0.8～ 1.1⊿pH |
| | アルカリフォスファターゼ | 5.8 | 6.2 | | 13.3 | 0～ 5Bodansky |
| 血清鉄 | | 105 | 219 | | 142 | γ/dl |
| 血清銅 | | 134 | 150 | | 115 | γ/dl |
| 尿 | ウロビリノーゲン | ++++ | ± | + | − | |
| | ビリルビン | − | − | +++ | ++++ | |
| | 蛋白 | − | − | + | + | |
| | ミロン反応 | − | | | ++ | |
| 血清尿素N | | | | | 42 | mg/dl |

銅には余り変化はなかつた．

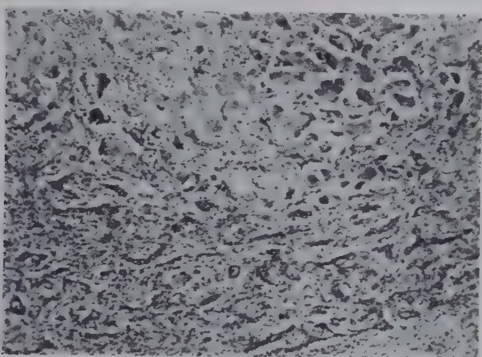
経過

入院時より，強力な肝庇護療法，各種ビタミン及び輸血，抗生物質の投与等を行なつたが，入院6日目に至り，持続的右上腹部痛と共に，腹水現われ，試験穿刺により濾出液を認めた．しかしこれは利尿剤の投与によつて1週後には殆ど消退，一般状態も一時小康を保つた．なお入院時より38°C前後の発熱が持続したが，抗生物質の投与は余りこれに反応せず，デキサメサゾンにより平熱化した．入院12日目，尿所見は一応正常化し，BSPの改善を見たが（図2参照），GOT，GPT又OCT各活性値は却つて急増，Argは依然高値を示し，血清鉄，血清銅も増加した．17日目，尿ウロビリノーゲン強陽性，ビリルビンも陽性となつて，腹水貯留の徴を認め，その2日後，明らかな黄疸が出現，腹水の貯留と共に腹部は膨満し，39°Cに至る発熱をみ，腹痛著しく，一般状態も悪化した．食欲は殆どなく，かつ，強い悪心の為流動食も執れず，栄養は専ら注射によるようになつた．黄疸の著明になるに従い，皮膚掻痒著しく，皮下出血斑並びにテール様便の排出があり，貧血も益々高度となつた．全身は浮腫状を呈し，腹水貯留著しく，止むを得ず穿刺を行なつたが急速に再貯留し，心不全及び低カリウム血症の発現を認めた．カリウム塩の投与等を行ない，血清電解質は正常化せしめ得たが，心電図においては，ST，Tの下降が著しくなつた．入院30日目，尿ウロビリノーゲンは陰性化し，ビリルビン強陽性，蛋白陽性，ミロン反応陽性，血清尿素窒素の増加を認めた．血清総ビリルビンの著増，又BSPは高度障害を思わせたのに，クンケル試

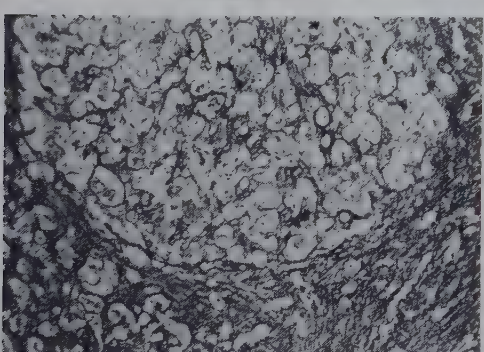
図3．肝の外観



肝組織標本ヘマトキシリン-エオジン染色



嗜銀線維染色



験，チモール混浊試験等の膠質反応は比較的軽度陽性を示すのみであつた．血清酵素活性値は，Alp は増加し，ChE は極めて低く，Arg, OCT, GOT, GPT 等は高いが，しかし一般状態のむしろ良かつた前回検査時に比すれば，却つて低下を示した．血清鉄，血清銅もこれらと類似の傾向を見せている．38日目，全身衰弱状態，無尿，胆血症，心不全，出血性素因等のもとに遂に死亡した．

病理解剖学的診断名

1）胆汁性肝硬変症（Cholangitische Zirrhose の型）

2）黄疸

3）高度の腹水

4）うつ血脾

5）心筋並びに両腎の実質変性

病理解剖学的所見

主要臓器についてのみ述べる．

心：　心尖は左心室よりなり，心房，心室の拡張なく，心筋が混浊を示す以外は，弁膜，冠状動脈にも著変は認めず，組織学的に心筋の褐色萎縮以外に特記すべき所見は認めない．

脾：　19×12×4 cm，330 g，中等大で，表面暗赤色，皮膜は緊張，硬度高く，彈性硬．割面の性状は赤色髄に富むも，リンパ濾胞は全く不鮮明．組織学的にリンパ濾胞は殆ど消失，細網織の中等度の増加を認め，洞は高度に拡張，多量の赤血球を容れ，諸々にヘモジデリンの沈着を認めた．

腎（左腎 205 g，右腎 195 g）：両腎共平滑，緑褐色．硬度やゝ低下，皮質及び髄質の境界は不鮮明．組織学的に定型的の黄疸腎の所見を呈す．すなわち糸球体には著変はないが，細尿管では特に上部ネフロンにおいて核消失，壊死，脱落等上皮の変性像が極めて強く，腔内には多量の黄緑褐色を呈する尿円柱を入れ，これら尿円柱は下部ネフロンで更に高度である．間質にはリンパ球，單球等の円形細胞浸潤の他，線維芽細胞の出現もあり，血管は拡張充溢，胆円柱の出現も認められる．

肝：　21×16×9 cm，1380 g，肝はむしろ大きいが，表面は不規則粗大顆粒状，黄緑褐色を呈す．硬度極めて硬く，割面の性状は正常構造が全く失われ，粟粒大から小指頭大に至る大小不同の

結節で置きかわり，これら結節の比較的小さいもの，少数においては，嚢状となり，中に多量の緑黒色泥状の胆汁を入れている．胆嚢は多量の濃厚な胆汁を入れているが，総輸胆管に異常はない．組織学的に肝固有の小葉構造は全く失われ，著明に増殖した小葉内，又は小葉間の結合織で取り囲まれた偽小葉で占められ，しかも残存せる肝細胞も特に中心部では，変性壊死の像が強く，殊に胆毛細管はいずれも不規則に拡張，多量の Gallenzylinder, Gallenthrombus が存在，更に之等の場所では変性，壊死が強く，リンパ球，單球，好中球の出現があり，Pericholangitis の像を呈している．なお小葉周辺には肝細胞の新生像も認められ，又増生した結合織内には多数の偽胆管の出現があり， 單球，リンパ球等の細胞出現も著しい．従つて本肝硬変は Cholangitische Zirrhose の型に属すものと思われる．

その他諸臓器には特記すべき所見はない．

## III 総括及び考案

肝硬変症は40～50才台に好発し，20才以下の若年者においては，稀な疾患とされているが，近年殊に第二次大戦後，肝硬変症発生頻度の上昇と相俟つて，若年者における罹患率の増大が内外諸家により報告されている[1]．若年性肝硬変症の発生頻度は， 人により可なりの差異があるが， 剖検例，平均 20000例前後に1例の割合で，欧米に比し本邦ではやゝ高い[7]． 又肝硬変中，20才未満の罹患率は，木村[8] によれば 1.9%という．なお若年者の中では7才以上の学童期に多発し，成人に比し性別による差は余り認められないようである．又若年者の肝硬変症は，その発病状態，臨床症状，経過更に病理学的所見において成人と異なる点が多々存在している．

一般に， 臨床症状としては， 黄疸， 腹水， 脾腫，腹痛，発熱，出血性素因，精神障害，蜘蛛状血管腫，マストパチー，睾丸萎縮その他種々挙げられているが，本症例では，黄疸，腹水，腹痛，強い食欲不振，血球減少症等を主徴としている．黄疸は数度にわたり去来し，漸次増強した．発熱は弱年者の肝硬変に常に伴なうものの如くで，本例においても同様発熱があり，殊に高い発熱の後に黄疸が増強し， 一般状態も悪化した．ＡＣＴＨ，及びステロイドホルモン投与は，この発熱に対し著効を奏したが，一般状態は改善されなかつた．又心窩部の持続的鈍痛，食欲缺乏，下痢，悪心嘔吐等の胃腸障害も著しかつた．なお，脾腫を伴なう事がしばしばあるといわれているが，本例では触知できなかつた． 腹水は， 症状発現以来約2カ月目より認められたが，末期に至るに従つてその貯留は急速になつた．

家族歴によると，他の肝臓病で死亡した3名の同胞はいずれも発病状態，症状，経過等が極めて本例と類似し，たゞ他の3名では，下血，鼻出血，腹腔内出血等が家族に印象的であつたと云うのに，本例では出血性素因は死亡直前になつて初めて現われた点が異なつているのみである．結局これら4例は，家族性肝硬変症と報告せられているものと軌を一にするものと推測される．

本例では一般状態の悪化と共に，心不全症状が発現した．これは貧血による心筋疲労，肝及び腎障害による有毒物質の蓄積，その他不明機転による心筋障害等に低カリウム血症が加わつて，惹起せられたと思われる．肝硬変症では低カリウム血症を起こし易いものであり，殊に著者等は，腹水に対し Benzothiadiazine 系薬剤を用いたので，血清電解質の変動に注意し，低カリウム血症を見るや直ちにこれを中止，充分な塩化カリの投与を行ない， 正常値に復せしめ得たが， 心電図のＳＴ，Ｔの下降は変化しなかつた．

以上，本例の大略の症状について述べたが，肝機能検査では，血清蛋白量の低下，Ａ／Ｇ比の著明な低下を認め，ＢＳＰは高度障害を示したが，膠質反応は，全経過を通じて軽度陽性を示したのみであつたが，これは通常の門脈性肝硬変と異なるもののあるを示すように思われた．血清酵素活性値は，殊に肝疾患診断に際し，最近とみに興味を惹くようになつたものであるが，本例では，ChE の激減と，Argの極めて高値が特徴的であつた．

又ＯＣＴも経過と共に異常値を示した．ＧＯＴ，ＧＰＴは余り高値ではなかつたが，増悪時増加し，死亡に近づくや却つて低下する傾向を示した．

若年性肝硬変症の経過は，成人に比し極めて迅速なのが特徴である．報告例の多くは，自覚症状発現以来，3カ月以内に死亡しているが，本例もまた同様であつた．

若年性肝硬変症の成因については，成人におけると同様，不明な点が多いが，種々あげられているものを列挙すれば，血族結婚，体質的家族的因子の関与，偏食等による栄養的欠陥，出生前又は出生後における肝炎罹患，更には種々薬物又は不明毒素等々である．常用薬物によるものとして，ノーシンによる肝硬変が報告され，又紫藤[9]例では正露丸が原因と疑われた．本例家族も正露丸を愛用していたというが，Heffter[2] によれば，その主成分のグアヤコールは重篤な肝細胞の破壊を招くことがあるというから，本例においても誘因の一つをなしたかも知れない．本例ではこれ以外には，血族結婚，肝炎，栄養障害，飲料水不良，その他肝硬変の誘因となり得るものは全く見つからない．

一方本症を病理学的観点から見れば，秋葉等[10]が，家族性肝硬変の独立性を主張する根拠として，細胆管増殖の特有な所見，すなわち，胆管潤管部及び偽胆管の著明な増生がある．しかし家族的に発生した肝硬変の剖検例では，特定の像を認める事は少なく，報告者により，輪状肝硬変或は続発性萎縮肝等が多く与げられているが，しかし何れも細胆管に共通した変化の起きている事を認めているのは極めて興味深い．Adams 等[3] はどの型の二次性肝硬変にも入れ難い．細胆管増殖，胆栓，結合織の増加等を伴なつた家族性肝硬変例を報告している．本例は肝外性閉塞の所見はなく，著しい結合織，偽胆管の増生像を認めているが，一般の胆汁性肝硬変と異なり，従来家族性肝硬変と云われるものの組織像に類似している．肝硬変の型としては，胆汁性肝硬変中，Cholangitic Type に属するものと思われた．Rössle[4] は幼小児にのみ観察される，多分 toxisch な原因による胆汁性肝硬変中稀有な型の細胆管炎性肝硬変を記載したが，この型の組織学的特徴は，いわゆる家族性肝硬変に良く見られるものといわれている．又 cholangiotoxic に作用する薬物として，Toluylenediamine，塩化マンガン，α-naphthylthiourea，エチオニン等[5] があるが，動物にこれらを用いて惹起した組織像が，家族性肝硬変と可成り類似した組織所見を呈している事は病因論的に興味深い所である．Hoffman[6]は最近薬剤アレルギー性細胆管炎の増加を報じ，又肝細胞は種々毒物による障害に対し，初回侵襲に比し，2回目以後更に激しく反応するともいわれていることから，若年者における治療薬剤の使用が cholangiotoxic lesion を起こす原因となり得ることのあるのは，充分考えられる．本例では既述の如く，明らかな誘因と目すべきものは認められないが，かゝる機序による肝硬変発現も想像される．

結局，若年性或は家族性肝硬変症は，原因不明ではあるが，恐らく，先天性，体質性又は栄養性肝脆弱性更には過敏性が存在し，さらに肝炎ビールス侵襲も含めて不明の毒素薬物等が肝細胞に作用し，特に細胆管に反応が著しく，その原因の強弱，持続期間その他の条件によつて修飾され，種々の型の肝硬変を生ずるに到るものではなかろうか．

## IV 結論

家族的に発生したと思われる17才男子の肝硬変症例を記載し，併せて若干の文献的考察を加えた．

（昭和 35 年 9 月 10 日
第60回北海道地方会推薦）

### 主要文献

1) Wildhirt: Med. Klin. 50：1093，1955. — 2) Heffter: Handbuch der Experimentalpharmakologie. erster Band, 1920. —3) Adams: A.M.A. Am. J. Dis. Child. 84： 168，1952. —4) Rössle: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Vol. V, Pt. 1，p. 243，1930. — 5) Popper: Liver. Structure and Function 196，1957. — 6) Hoffman: Gastroenterology 29： 247，1955. —7) 矢ヵ崎：日本小児科学会雑誌57： 878，昭28. —8) 木村：東北医学雑誌58： 462，昭33. — 9) 紫藤：児科診療15：485，昭27. — 10) 秋葉：乳児学雑誌23：121，昭13.

## 会　報

### 編集幹事会

毎月第3水曜日の午後に編集幹事会を開催し雑誌編集に関する総括的検討をなし，また地方会記録の分類整理，内科学用語の使用実行等，校閲を厳にして，遺漏なく正確なる記事を会員にお送りすることを期して，各委員は大いに努力している．地方会の記事について幹事会の希望として，①書字の乱雑にて判読出来ないものが若干あるので非常に困るから正しい字を書いて頂きたい．この乱雑不明の字句を削除すれば全体の意味が不明となる時は，やむを得ず没書とすることがある．但し間に合えば本人に直接照会する．②薬品名は化学名を以て記し，商品名は避けること．③文中の欧文は必ずタイプしたものを貼りつけて欲しい．④図表は掲載しないからつけないで欲しい．⑤冗長に過ぎるものがあり，簡潔に纏めて頂きたい．

以上概括的に原稿の整理についてお願いしたいことですが，特に追加討論の要旨は粗雑甚しいものがあり，没書されないように正確に記録して欲しい．

昭和35年12月の編集幹事会



後　列　上田　泰　野並　浩蔵　小山　善之
中　列　大島　良雄　萩原　忠文　中島　克三　上田　英雄
前　列　加藤　義夫　坂本　恒雄　齊藤　十六

日本内科学会雑誌・第49巻　第12号
昭和36年3月6日印刷　会費金 1,200円
昭和36年3月10日発行　一部金　150円

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
発行所　社団法人　日本内科学会
振替東京 6,232番

編集人　東京都文京区西片町10番地　坂本　恒雄
発行人　東京都三鷹市上連雀515番地　大国　岩太郎
印刷人　東京都北区西ヶ原3丁目46番地　向　喜久雄
印刷所　東京都北区西ヶ原3丁目46番地　株式会社　杏林舎

# 日本内科学会雑誌

# 第49巻

昭和35年(1960年) 4月——昭和36年(1961年) 3月

## 総目次及び索引

社団法人　日本内科学会

# 日本内科学会雑誌　第 49 巻　総目次




昭和36年3月10日

## 臨　床



## 総会講演

△印は誌上発表

## 内科学会地方会



昭和36年3月10日

## 会　　報

# 内 容 索 引

## コ

## サ



## シ

# 人 名 索 引

う



え



お

## か

き



く



こ

## さ

昭和36年3月10日

昭和36年3月10日

昭和36年3月10日

## み



## む



## も

昭和36年3月10日



新発売

TIOCTAN POWDER

内服用散剤

# チオクタン散

チオクト酸アミド製剤

チオクト酸アミドは無味無臭の結晶で、特に味覚に敏感な幼小児、妊婦に奨用されます

〔包装〕

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3%散 | 25g | 100g | 500g |
| 10%散 | 25g | 100g | |

健保適用

## 広汎な適応を有する

強肝・解毒・代謝改善ビタミン

# チオクタン 注射 顆粒

(純合成チオクト酸製剤)

α–ケト酸の代謝障害に基く症状に広汎な適応を有するチオクト酸(別名α–Lipoic acid)製剤チオクタンは、基礎的、臨床的研究の拡大と共に益々、内外治療界にその声価を高めております。

【適応症】

急性・慢性肝炎、黄疸、脂肪肝、肝硬変症、肝性昏睡、糖尿病性神経炎、脚気様症状、脳・心筋代謝障害、動脈硬化症、過コレステロール血症、疲労回復、薬物・毒物・自家中毒、妊娠悪阻、中毒性・騒音性難聴、耳鳴、各種皮膚疾患放射線宿酔等

【包装・薬価基準価格】

| | | | |
|---|---|---|---|
| 注射 | 2cc (1A中チオクト酸10mg含有) | | |
| | 10A・50A・200A | 1A当り | 34円00 |
| | 5cc ( 〃 25mg含有) | | |
| | 10A・50A・200A | | 66円00 |
| 顆粒 | (1g中チオクト酸アミド30mg含有) | | |
| | 100g・500g | 1g当り | 36円00 |

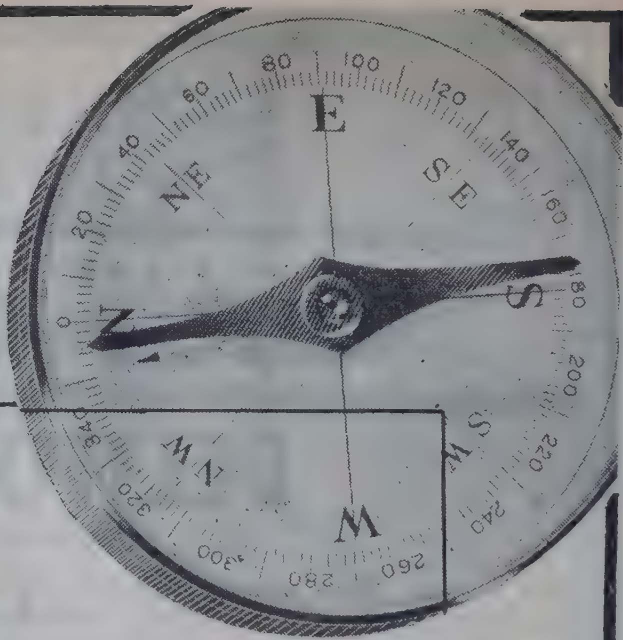
【文献・供試品】 お申し込み次第送呈

(TA–2

大阪市東区道修町2丁目1
東京都中央区日本橋本町2
藤沢薬品
(福岡・札幌・名古屋)

●新発売

# 精神神経安定
# 制　　　吐
# 抗アレルギー







新型神経安定剤

# チモバン

チモバンは西独ホンブルグ社に於て合成されたアザフエノチアジン系の化合物で、フエノチアジン系の薬剤よりも広い作用領域を持つ

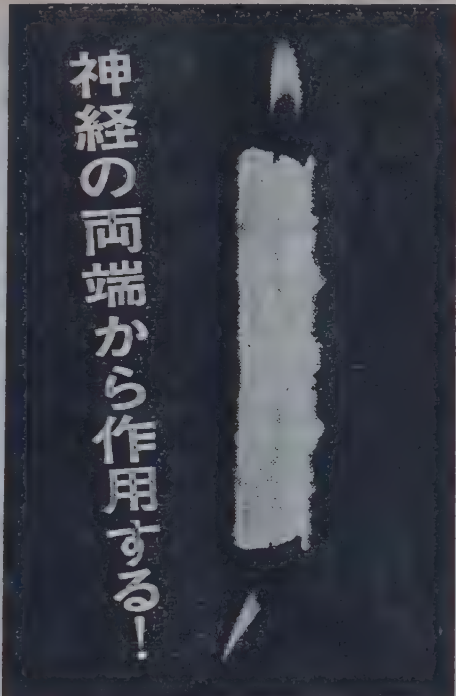
- 精神神経安定効果はメプロバメートより確実で、クロルプロマジンよりも治療量に弾力性がある
- 本剤は抗ヒスタミン、抗アレルギー作用が強いため単独投与によつて喘息、皮膚アレルギー症等に適用出来る
- 傾眠作用が弱いため、日常の活動を阻害することなく内科的諸種神経症にも広く用いることが出来る
- 長期連用による肝機能、血液像に対する障害少く、パーキンソンニスムスの発現も少いので安心して投与出来る

〔適応症〕
自律神経障害、精神神経症、悪心、嘔吐妊娠中毒、アレルギー性疾患等

〔包　装〕　〔単位薬価〕

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 糖衣錠 | 三〇mg | 100T | 1,000T | 八、六〇 |
| 〃 | 四〇mg | 100T | 1,000T | 一六、四〇 |
| 注射液 | 二五mg | 10A | | 六四、〇〇 |

製造発売元　日本新薬株式会社　提携　ヘミーウエルク・ホンブルグ社




# 新発売

プロバンM錠は
神経中枢の興奮を鎮めるN-フタリル・グルタミン酸イミド(イソミン)と神経末端の緊張を解くプロパンセリン プロマイドの2成分よりなり 神経の両端から作用し，いままでにない優れた相乗効果を発揮します．

〔作用・特徴〕

1.プロパンセリン プロマイドの効果
特に胃腸を支配する副交感神経系に選択的にはたらき，胃腸運動の異常昂進と胃液・胃酸の過剰分泌を抑制します．

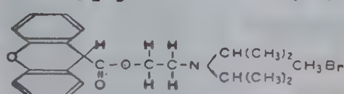
2.N-フタリル・グルタミン酸イミドの効果
主に神経中枢の興奮を鎮静し，消化性潰瘍をはじめとする各種胃腸疾患の大きな病因とされている精神的なストレスを除去します．

3.両者併用の効果
プロパンセリン プロマイドと N-フタリル・グルタミン酸イミドの併用は 相乗的に互の治療効果を高めまたその作用は一層持続的となるため，少量の服用で優れた効果を発揮します．
従来の自律神経遮断剤の大量投与にしばしば見られた不快な副作用は著しく減少しました．

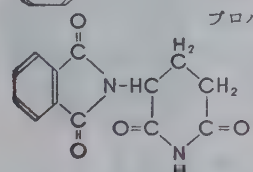
〔用法・用量〕
成人は通常，毎食後1錠ずつ，就寝前に 1～2 錠(1日量 4～5錠)を服用する．
胃酸過多，胃炎には 症状発現時に直ちに 1～2 錠を服用し，その後は上述の服用を続行する．

# 胃酸過多・胃炎・消化性潰瘍に

〔適応症〕 胃および十二指腸潰瘍，潰瘍痛，胃酸過多 胃炎，胃痛，幽門痙攣，慢性下痢，痙攣性または粘液性或は潰瘍性大腸炎，急性および慢性膵炎，小児の疝痛，嘔吐，神経障害による夜尿症および遺尿症



プロパンセリン プロマイド



N-フタリル・グルタミン酸イミド(イソミン)

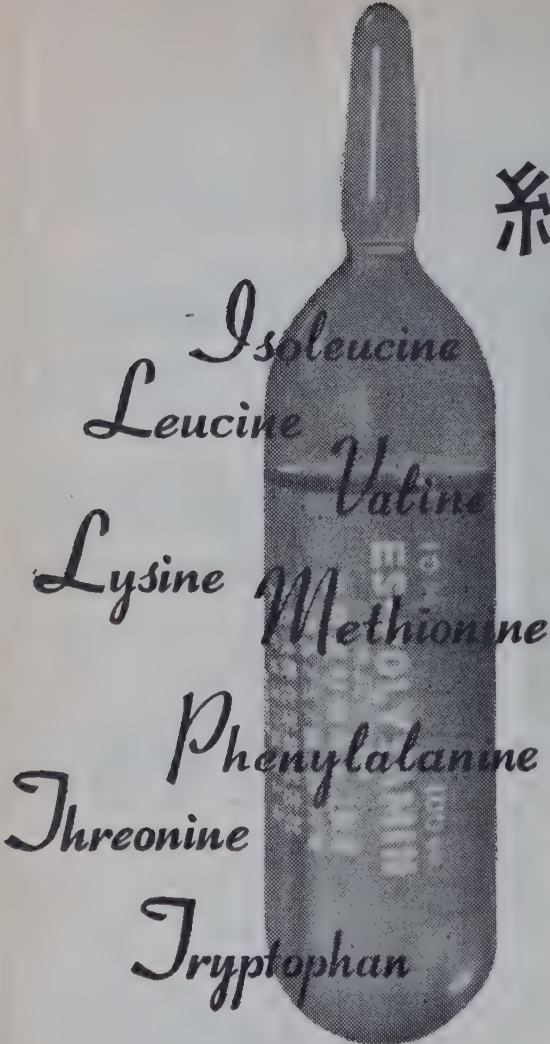
〔組成〕 1錠中
プロパンセリン プロマイド……………………7.5mg
N-フタリル・グルタミン酸イミド(イソミン)…6.0mg

# プロバン M錠

〔30錠・100錠〕

●文献 贈呈
大阪市東区道修町3～25
大日本製薬株式会社

武田販売




# 結晶

# 必須アミノ酸製剤

**国際連合 F. A. O. 規準案にもとづいた利用率の高い新製剤!**

アミノ酸栄養においては必須アミノ酸の配合比が良いものほど、より多くの効果が期待されます。

国際連合 F.A.O.においてもローズ等多くの学者による長年の研究にもとづいて、必須アミノ酸の配合比規準案を発表しています。

ESポリタミン注射液は、この合理的な配合比(プロテイン・スコア 100)を適用した効果的なL型結晶必須アミノ酸製剤です。

| | 10%注 (mg/100cc) | 3%注 (mg/100cc) | 配合比(FAOに同じ) |
|---|---|---|---|
| L-イソロイシン | 960 | 288 | 3.0 |
| L-ロイシン | 1,090 | 327 | 3.4 |
| L-リジン・$HCl \cdot 2H_2O$ | 1,440 | 432 | 3.0 |
| L-メチオニン | 960 | 288 | 3.0 |
| L-フェニールアラニン | 640 | 192 | 2.0 |
| L-スレオニン | 640 | 192 | 2.0 |
| L-トリプトファン | 320 | 96 | 1.0 |
| L-バリン | 960 | 288 | 3.0 |
| L-アルギニン・HCl | 1,000 | 300 | |
| L-ヒスチジン・$HCl \cdot H_2O$ | 500 | 150 | |
| グリシン | 1,490 | 447 | |
| Total | 10,000 | 3,000 | |

(注) 配合比は L-トリプトファンを1として算出しています

★健保適用

# ESポリタミン注射液

**適応…蛋白質欠乏に起因する疾患及び蛋白質損失を伴う疾患……**

栄養失調症・外科手術前後・ネフローゼ・初期肝硬変症・薬物中毒貧血・消耗性疾患・胃及び十二指腸潰瘍・伝染病回復期。

10%注射液 20cc 5管・50管 100cc 2管・30管
3%注射液 20cc 5管・50管 100cc 2管・50管 500cc 1管

ほかに **ポリタミン注射液** (種類 静注用・皮下用・グルコ注)
**ポリタミン液** (種類 単味・キナ・アルゼン・ヨード・グアヤコール)

製造 大阪市東淀川区 大五栄養 販売 武田薬品 (EP41)

# ABSTRACTS OF PAPERS

## of the

# JOURNAL OF JAPANESE SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Vol. 49, No. 1–12

(April 1960—March 1961)



The Japanese Society of Internal Medicine
5, 2-chome, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo

## CONTENTS

*Original Articles:*

# ABSTRACTS OF PAPERS
## of the
# JOURNAL OF JAPANESE SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Vol. 49, No. 1-12
(April 1960-March 1961)

*Original Articles:*

### 1. Correlation Between Subjective Symptoms and Cerebral Circulation of Patients with Hypertension

Makoto SAKURAI

Department of Internal Medicine School of Medicine, Keio University
(Director: Prof. T. Aizawa)

In order to study on the relationship between variable subjective symptoms and cerebral hemodynamics in hypertensive patients, 178 hypertensive patients are examined by the Kety and Schmidt's $N_2O$ method. The patients are divided in three groups (young, middle-aged and aged), and the following results are obtained.

1) In the young group, patients who complain of shoulder-stiffness or sleeplessness show significantly decreased CBF and increased CVR, those with headache increased CVR only, and those with dizziness decreased $CMRO_2$ only.

2) In the middle-aged group, the decreased CBF is observed in all cases with some complaints, but the decrease is particularly evident in the cases with numbness of extremities, dizziness or failure of memory. The cases with shoulder-stiffness exhibited markedly lower CBF values than those of control.

3) In the aged group, all cases show markedly disturbed cerebral circulation, and significantly decreased $CMRO_2$ is observed in all cases except those with rush feeling of blood to the head or tinnitus. Particularly, the cases with dizziness give extremely low value of 2.23 ml./100 g. brain/min, and the cases with failure of memory indicate 2.54 ml. on an average. In the cases with sleeplessness, shoulder-stiffness or heavy feeling in the head, disturbed cerebral circulation and also lowered cerebral metabolism are observed.

4) In the cases who have ever had apoplectic attack, all cases with complaints show lower MABP values than those of control without any complaints. The cases with dysarthria, headache or dizziness exhibit disturbed circulation, but in those with headache only significantly decreased CBF is estimated.

5) The disturbed cerebral circulation is found, independently of aging, in all cases with more than three subjective symptoms.

Summing up those results, the complaints connected with cerebral arteriosclerosis in hypertensive patients are dizziness, failure of memory, sleeplessness, heavy feeling in the head and shoulder-stiffness. However, headache and numbness of extremities are considered to have some relation to the disturbed cerebral circulation in variable causations. Those complaints such as rush feeling of blood to the head, tinnitus or hypacusis seem to have no relation with the cerebral circulation from this study.

When those complaints are considered from the standpoint of causes, there can be two different causes, namely, many complaints in younger hypertensive patients would be caused from marked cerebral angiospasm, in aged patients, on the contrary, from decreased cerebral metabolism followed by the cerebral arteriosclerosis.

The results obtained in this study will give an important suggestion also from the therapeutic aspect of hypertension.

## 2. The Effects of Cortisone on Penicillin Therapy of Experimental Intradermal Pneumococcus Infection

Shinichi ENOMOTO

Dept. Int. Med. School of Medicine, Keio University
(Prof. I. Mikata)

Intradermal infection of Type 1 pneumococcus in rabbits following Goodner's Method was made to see the effects of adrenal steroid on antibiotic therapy to infection.

To such treated rabbits, single and combined use of crystalline penicillin 1,000 U., procaine penicillin 50,000 U. or 300,000 U. and cortisone acetate 0.5 mg–25 mg were instituted.

Two, five and twenty-four hours after challenge, single dose of those drugs were administered intramuscularly. In the case of combined use of those drugs, cortisone and penicillin were given simultaneously.

Results were as follows:

(1) In the group treated with combination of small dose of penicillin and large dose of cortisone, penicillin dose was not large enough to prevent the increased frequency of induced bacteremia of steroid. However, local findings showed some efficacy of anti-inflammatory action of steroid.

(2) In the group treated with large dose of penicillin alone, there was no evidence of bacteremia but histologicaly slight exsudative picture was observed.

(3) On the contrary, the group treated with combination of large dose of penicillin and cortisone was quite different.

Penicillin dose was large enough to prevent the increased frequency of induced bacteremia of steroid and local findings showed remarkable effects manifested by no exsudative picture histologically.

(4) Even combination of large dose of penicillin and cortisone did not show any favorable effects unless it was instituted before twenty-four hours after challenge.

To sum-up these findings, treatment with combination of penicillin and steroid showed better results which could not be expected to obtain from the treatment with penicillin alone only if treatment was instituted in early stage of infection and doses of penicillin and steroid were large enough.

## 3. Appearance of Host Response Eliciting Substance in the Blood After Oral Streptomycin

Yasumasa HIRASHIKI

Department of Medicine, Tokyo Medical and Dental University
(Prof: Takio Shimamoto)

1) The polysaccharide fractions of the blood of control rabbits were injected intradermally in the abdomen of the rabbits with combination of 100 $\mu g$ of adrenalin in 0.1 cc saline and failed to exhibit a hemorrhagic necrosis. On the other hand the polysaccharide fraction of the blood of 12 of all 20 rabbits, which were administered 2 or 3 gm of streptomycin orally 4–6 hours before the sampling of the blood specimens, exhibited a hemorrhagic necrosis when the fractions were injected in combination with adrenalin.

2) Twenty-four volunteers received an intradermal injection of 100 $\mu g$ of adrenalin in 0.1 cc of saline and three of all 24 persons exhibited a local hemorrhagic necrosis. Six hours after the oral administration of 2 or 3 gm of streptomycin on the same volunteers the injection of adrenalin was again preformed and a higher incidence of positive reaction was obtained i. e., 10 cases exhibited a local hemorrhagic necrosis.

3) In six volunteers 30 $\mu g$ per kg of adrenalin was injected subcutaneously in the first day. On the next day 6 hours after the oral administration of 3 gm of streptomycin the injection was repeated and the effects of the injection on the fist day and second day on the blood pressure, heart rate and the respiration were compared. The injection of adrenalin after the streptomycin was found to exert a stronger effect as compared with the injection without foregoing streptomycin.

4) The counting of blood platelets using Olef's method was performed after the oral administration of 3 gm of strertomycin on man and rabbits. Five of all 21 volunteers and four of all five rabbits exhibited a definite decrease in the number of circulating

platelets 6 or 24 hours after the administration of streptomycin.

Summary: The oral administration of streptmycin may kill the bacteria in the intestine resulting into the release of their desintegrated substances capable of eliciting the host response of Landy and Shear.

Thus the reaction to the adrenalin of man and rabbit may be modified due to the absorption of such substances after the oral streptomycin.

## 4. Pathologic Physiological Studies on the Pulmonary Cavity Thyroidal $I^{131}$ from the Experimentally Produced Cavity of Rabbit and Chest Organs

Muneo KAWAMATA

1st Clinic of Internal Medicine, Nihon University, School of Medicine
(Director: Prof. Yosisato Hiki and Prof. Tadafumi Hagihara)

It is obvious that pulmonary cavity in human lung has various kinds of changes caused by respiratory movement. So pulmonary cavity should be studied from pathologic physiological field. Because of the above mentioned reason, pathologic physiological studies were carried out in our clinic. Permeability of the cavity wall was tried to clarify in the series of these studies cavity was experimentally produced in the rabbit lung with BCG by the method of Yamamura.

$I^{131}$($5\mu c$/Aq. dest. 0.5 cc) was instilled into the produced cavity.

And then thyroidal $I^{131}$ uptake was recorded by scintillation counter and rate-meter through 24 hours. Moreover, the same method was adopted to record the thyroidal $I^{131}$ uptake from pulmonary parenchyma, bronchial wall, pleural cavity and others, and the following results were obtaind.

1. Thyroidal $I^{131}$ uptake from the several organs in the chest were as follow:

bronchial wall$>$pleural cavity$>$pulmonary parenchyma$>$pulmo-

nary cavity.

2. Thyroidal $I^{131}$ uptake from bronchial wall revealed the same tendency as that of pleural cavity. Similar throidal $I^{131}$ uptake was observed between pulmonary parenchyma and subcutaneous tissue. Relation between pulmonary cavity and stomach wall is as same as that mentioned above.

3. Thyroidal $I^{131}$ uptake from cavity wall was not so large, but it is obvious that the cavity wall has the liquid permeability.

4. Obvious relation was not observed between the permeability of the cavity and body weight. In the group of the newly formed cavity, higher degree of liquid permeability from the cavity wall was observed comparing to that of the group of the old stage cavity.

5. It is obvious to say that a little amount of the instilled $I^{131}$ streamed out from the communicating bronchus and absorbed from the wall of the communicating bronchus. Because of this reason, actual thyroidal $I^{131}$ uptake is supposed lower than that of we measured.

## 5, 6, 7. Studies on the Experimental Pulmonary Edema

Yoshihiko IKE

Department of Internal Medicine, Devision 1. Kobe Medical College, Kobe
(Director: Professor Satsuya Tomomatsu)

Pulmonary edema was experimentally induced by intravenous injection of adrenalin in about 400 pure-blooded white rats weighing 100~200 gm. In these experiments, lung-body index, mortality rate, together with the histopathological findings of lung, blood-pressure determination and cardiac rate were observed. The minimal lethal dosage of adrenalin for inducing pulmonary edema in rat was determined in the first part, and effects of narcotics on the adrenalin pulmonary edema (A. P. E.) were then studied. Then, the second part dealt with circulatory hemodynamics of A. P. E., particularly of the role of venous return. In the third part, an investigation on the relationship between A. P. E. and the carotid sinus reflex

was made.

Results were summarized as follows.

1) The minimal lethal dosage of A. P. E. in rat was found to be 0.5 mg. kg., basing on lung-body index and histopathological findings of the lung. Pulmonary hemorrhage following pulmonary edema seemed to have been the case of death. On the other hand, A. P. E. could be inhibited by premedication of narcotics which indicates the fact that central nervous system does seem to play a role in the causation of pulmonary edema.

2) It is assumed that A. P. E. is inducible by relatively increased venous return, hence, the ligation of a large vein is possible to inhibt A. P. E. by decreased venous return, and the time element of obstructing venous channel appeared to be the deciding factor for the occurrence of A. P. E., as the condition can be produced within 60 seconds following the administration of adrenalin. It was also shown that the ligation of the femoral arteries can accelerate A. P. E., but it can be inhibited by ligating mesenteric arteries.

3) Pulmonary edema was possible to inhibit either by destruction of carotid sinuses or repeated injection of adrenalin.

The foregoing results have suggested that A. E. P. was induced by the relative increase of venous return, and emergency reaction of carotid sinus reflex.

## 8. Electron Microscopic Studies of Diabetic Renal Changes by Renal Biopsy

Toyokishi SAKAMOTO

1st Department of Internal Medecine School
of Medicine, Juntendo University
(Director: Prof. Seiji Murakami)

Renal biopsy specimens from 25 patients with diabetes mellitus were examined by light and electron microscopy and the process of fine-structural pathogenesis of diabetic renal changes were observed.

Diabetic renal changes classified into three stages described as

follows.

The first stage;

The earliest alteration in the renal glomerulus is observed in the mesangial tissue. The basement-membrane-like material in the mesangium increases in amount irregularly. The very slight partial thickening of capillary basement membrane proper is observed. The capsular basement membrane also increases in thickness and the deposition of homogeneous osmiophilic substances is frequently observed in the capsular basement membrane. In proximal tubules swelling of epithelial cells and increased number of mitochondria in epithelial cells is observed. The basement membrane of the proximal and distal tubules increases in thickness.

The second stage;

This stage corresponds to the diffuse lesion first reported by E. T. Bell using the light microscope.

Generally, proteinuria appears in later phase of this stage. Coalescence of foot processes, microvilli formation, mitochondrial swelling are observed in the epithelial cells. "Large opaque body" which was reported by A. Bergstrand, occasionally appears in the epithelial cytoplasm. Endothelial alterations in this stage are the swelling of endothelial cells and the partial disappearance of endothelial pores. Occasionally, a group of osmiophilic granules appears in endothelial cells. Mesangium expands into the subendothelial position (inner translucent layer) along the capillary basement membrane and osmiophilic substrances are found scattered in mesangium. The capillary basement membrane proper is generally thickened up to two times normal and often reveals nodular thickening and/or decreased electron density. Epithelial swelling and more advanced basement membrane thickening are observed in Bowman's capsule. Osmiophilic substances in basement membrane of Bowman's capsule are enlarged. Basement membrane in tubules, especially in Henle's loops and distal tubules gradually increases in thickness.

The third stage;

This stage corresponds to nodular intercapillary glomerulosclerosis by E. T. Bell.

Basement-membrane-like materials and mesangium cells proliferate into globular masses. Irregularly shaped nuclei of both mesangium and endothelial cells gather around the periphery of globular masses. The capillary lumens are obliged to be narrowed by the globular masses. Endothelial cytoplasms are partly isolated in the globular masses like islands. Other alterations of endothelial cells are exfoliation of endothelial layers, disappearance of endothelial pores and large vacuole formation. Atrophy and destruction of the degenerated visceral epithelial cells are observed. The capillary basement membrane proper is mostly thickened more than twice as much, and its course is tortuous, but is partly much attenuated or splitted.

The outer and inner translucent layers are partly disappeared. Lamellar thickening of the capsular basement membrane is generally progressed but partly more attenuated. Considerable accumulation of osmiophilic substances are observed in the capsular basement membrane and/or capsular subepithelial space positioned between the capsular epithelial cell membrane and basement membrane. Most epithelial cells of both proximal and distal tubules are degenerated but thickness of the basement membrane in proximal tubules is almost equal to that of second stage. The most characteristic features in tubules are the considerable thickening of the basement membrane in distal tubules. In a few cases deposits of osmiophilic substances or many fine pores are observed in its lamellarly thickened basement membrane which is sometimes splitted.

From these observations it should be emphasized that these alterations of three stages described above are sometimes observed in the same patient.

## 9. Studies on Hypertension and Arteriosclerosis in Those Living in a Rural Distrsct (Yamagata, Japan)

**1) Epidemiological Aspects of Hypertension**

**2) Studies on Serum Lipoprotein and Cholesterol in Normal and Arteriosclerotic Subjects**

Jun-ichi NARUMIYA

2nd Department of Internal Medicine School of Medicine,
Nihon University (Prof. Kenzo Oshima)

Arteriosclerosis is one of the major medical problem for its high death rate in aged persons, and hypertension is regarded as a factor accelerating the process of the development of arteriosclerosis. Recently, it has been recognized that a high fat diet causes the increase of incidence rate of arteriosclerotic disease. In order to obtain some information on the relationship between dietary fat intake and the development of arteriosclerosis, the population living in Ogi-District were examined as the low fat intake group. The epidemiology of hypertension; and, the relationship of serum low density lipoproteins to arteriosclerosis were studied on the low fat subjects. The results obtained are as follows:

1) The mean blood pressure readings, both systolic and diastolic, increased with the age.

2) The incidence of hypertension also increased and after the age of 50 there was a sudden rise.

3) The factor of family inheritance was found to be present in hypertension.

4) There existed no clearcut relationship between the incidence of hypertension and occupation.

5) Between the ages of 40 to 59, the closest correlation existed between weight/height ratio and blood pressure.

6) In the coronary group, serum low density $S°f_{0-400}$ lipoprotein levels and atherogenic index for Japanese (A. I. J.) values were significantly elevated, but no significant increase was observed in serum total cholesterol levels.

7) Hypertension together with disorder of lipid metabolism may be a factor in accelerating the development of arteriosclerosis.

8) The values of W/H ratio were higher in the coronary group than in the non-coronary group.

9) Serum lipoproteins and A. I. J. levels of the rural population (low fat subjects) were significantly low as compared to those of the urban population (relative high fat subjects).

10) The difference of death-rates in arteriosclerotic heart disease between the urban and the rural populations may be explained by the concept of the A. I. J. value.

11) A. I. J. values appeared as an excellent predictive indicator for the development of arteriosclerosis in the rural population as well as in the urban population. It will be convenient, however, to determine the standard levels of A. I. J. value in each group separately, because of the large difference of serum lipoprotein in these two populations.

## 10. Studies on Mechanics of Breathing in Pulmonary Tuberculosis (with Special Reference to Pleural and Thoracic Changes)

Terukazu KADONO, M. D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keiō University
(Prof. J. Ishida)

Studies were made on the mechanism of breathing in patients with pulmonary tuberculosis and restrictive impairment who had pleural adhesion and or deformity of the thorax mainly due to thoracoplasty, and the increment of the work of breathing to minute ventilation were particulary pursued when at rest and when $CO_2$ inhalation and voluntary hyperventilation were performed.

In many of those with pleural adhension or thoracic deformity due to thoracoplasty, even if it was unilateral, the measurements of the mechanics of breathing showed a marked deviation from the normal. The cases of unilateral thoracoplasty with contralateral pleural adhesion, in spite of the absence of a definite pulmonary lesion, showed such an advanced disturbance as seen in far advanced pulmonary tuberculosis and pulmonary fibrosis. In these cases the increase in ventilation was mainly accomplished by the increase in respiratory rate even on the hyperventilation of $CO_2$ inhalation, in which an economical hyperventilation is considered to occur and according to a degree of the pathologic changes the increment of

the work of breathing became larger. By these facts a decreased efficacy in the work of breathing was suggested. On the voluntary hyperventilation, ventilation could not be increased, since the increment of the work of breathing per dl of ventilation was too great due to the decreased efficacy. When the increase in ventilation was attempted by the increase in the tidal volume, these cases were different from the normal in that the increment of the work of breathing was greater than that when the increase in the ventilation of the same degree was accomplished by the increase in the respiratory rate. From the author's studies on the relation of the total work of breathing to the arterial $pO_2$ and $pCO_2$ and the mean pulmonary artery pressure, in these cases of pulmonary tuberculosis with restrictive impairment the decreased efficacy in the ventilation resulted in an unfavorable alteration in the blood gases and when combined with the decreased pulmonary vascular bed it could very well be a cause of the pulmonary hypertension.

## 11. A Study on the Relationship Between Emotional Stress and Experimental Hypertension

Yoshiyuki KOGA, Yasuo SUZUKI, Minoru TANAMURA. Taisuke HAYASHI, Tsuneo NOZAKI, Ryonosuke YAMADA, Hirobumi TANABE, Yutaka SUZUKI. Yasuo KANDA, Fujio SAKUYAMA

The Tokyo Jikei University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Koga Clinic

The following study was carried out with the purpose of clarifying the relationship between emotional stress and hypertension.

1) By turning the cats on rats, emotional stress was given to the rats for 60 minutes every day during a period of 4 months and their blood pressure was measured.

2) Rats were fed high salt diet so that hypertension could be produced. It was observed how emotional stress would affect the induction of hypertension and its course in these groups.

3) During the 4 months' period of this experiment, elevation of blood pressure was found in none of the groups that were given only emotional stress.

4) The results obtained suggested that the induction of hypertension and its course were accelerated and related bodily changes were aggravated by emotional stress in the high salt diet groups.

## 12. Studies on the Cytodiagnosis of Gastric Carcinoma

S. YAMADA, S. SHIMIZU, K. YUASA, H. MURASAWA

The Department of Internal Medicine, The Tokyo Jikeikai University, School of Medicine (Director: Prof. S. Yamada)

A concise and effective collecting method of material to be tested and an adequate treatment of material are required for improving the results of cytodiagnosis of gastric carcinoma. The provocation method of carcionoma cells and multi-layer centrifugation method were applied in the present study, and an outline of the results obtained will be given.

1) The relation between the separated border area and the volume of material to be tested is most important in the multi-layer centrifugation method; 1.5 $cm^2$/separated border area: 1~2.0 cc of sediment volume in rate.

When there is incomplete separation, is repeated.

2) Sprase is added for the purpose of adjusting homogenous sputum to be tested and this solution is filtrated.

3) The velocity of rotation of centrifugation at 3.000~5.000 r. p. m. gives the most satisfactory results.

The reciprocity between the rotation velocity and the specific gravity of collecting carcinoma cells is not recognized.

4) Carcinoma cells are collected in a layer between the specific gravity of 1.045 and 1.055. The majority of atypical cells in this same layer may be considered as carcinoma cells.

5) Provocation method of cancer cell.

After 6~8 hours of injection of Nitromine, cytodiagnosis is made by using the washing solution or absorption material.

6) All 30 cases of gastric carcinoma revealed positive results by means of this present method.

7) The present authors, comparing the various existing methods concerned, have aimed at the realization of a simple method and the so-called multi-layer centrifugation method. The present method will meet that purpose.

## 13. Studies of the Excretory Function of the Liver with Certain Radioisotopes
## III. Effects of Sodium Dehydrocholate and Ursodesoxycholic acid on Biliary Excretion of the Isotopes

Natsue NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Yamaguchi Medical School, Ube
(Prof. N. Mizuta)

In this report, the effects of Sodium dehydrocholate (DHC) and Ursodesoxycholic acide (URSO) on the metabolism of $Na_2HP^{32}O_4$, $Co^{60}Cl_2$ and $CO^{60}$-vitamin $B_{12}$ in the liver have been studied. The rabbit was first given one of the test radioisotopes parenterally and then injected the choleretica intravenously once or twice. The biliary excretion of the test isotope was followed for 6 to 7 hours and its hepatic uptake was measured upon sacrifice. The following are the conclusions:

1) The biliary excretion of $P^{32}$ following an intravenous administration of DHC was markedly increased. However, the increase of $P^{32}$ excretion following the second dose of DHC which was given 3 hours after the first dose was not as marked at that following the first administration of DHC. These increase of total excretion of $P^{32}$ were not simply the result of the increased volume of the bile, but were accompanied by an increase in the concentration of $P^{32}$ in the bile.

The effects of URSO on biliary excretion of $P^{32}$ were similar to those by DHC. The hepatic uptake of $P^{32}$ 6 hours after the administration of $P^{32}$ was reduced in DHC treated rabbits than in

the control animals.

2) The biliary excretion pattern of $CO^{60}$ $Cl_2$ which was administered intramuscularly was not influenced by these choleretic agents.

3) The biliary excretion of $CO^{60}$-labeled vitamin $B_{12}$ injected intravenously to rabbits was markedly decreased following the first DHC administration, in spite of pronounced choleresis. The same effect by DHC was again demonstrated following the second administration of DHC. The hepatic deposition of $CO^{60}$-vitamin $B_{12}$ 7 hours after its administration was greater in the experimental group than in the control group which did not receive DHC.

The analysis of the characteristic behaviors of the individual radioisotopes following the administration of these choleretic agents strongly suggests that production of the bile as a result of the administration of the agent involves energy requiring reactions. Further implication of the results has been discussed.

## 14. Cardiopulmonary Dynamics in Senile Pulmonary Emphysema

Daigo SAKAGUCHI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
(Prof. Jiro Ishida)

Comparative studies were made between senile pulmonary emphysema and obstructive emphysema. Senile emphysema was defined as that there is no history of bronchial asthma and no evidence of air trapping on the spirogram. Results are as follows:

1) Vital capacity and maximal breathing capacity were more decreased in the obstructive emphysema than in the senile emphysema.

2) Anoxia and hypercapnia were more prominent in the obstructive emphysema than in the senile one.

3) Effective pulmonary blod flow and effective alveolar ventilation were decreased in both senile and obstructive emphysema. It is assumed, therefore, that the increased venous admixture is

present as well as the reduced diffusing capacity in both senile and obstructive emphysema.

4) Mean pulmonary arterial pressure was slightly elevated in the senile emphysema, though it was more elevated in the obstructive emphysema.

5) Respiratory fluctuations of the pulmonary arterial pressure were three to four times higher in the obstructive emphysema (up to 24 mmHg.) than in the senile emphysema (up to 6 mmHg.). They seemed to be related with the increased air-way resistance. Those cases in which the respiratory fluctuations were high had a tendency to show more advanced impairment of pulmonary functions.

6) In general, a degree of the pulmonary insufficiency was slight in the senile emphysema and more severe in the obstructive emphysema. The latter, however, inclined to approach nearly the same level as that of the senile emphysema after the treatment such as administration of salicylate, acetazolamide and prednisolone or IPPB I.

7) There was no difference in the electrocardiographic findings between senile and obstructive emphysema. It seems to be noticeable that in both groups, none of the patients who where over 60 years of age show any ST-T change.

## 15. The Serum Protein and Lipids in Diabetic Patients with and without Vascular Complication

Mahito KAWAMURA

1st Department of Internal Medicine, Tokyo Jikeikai School of Medicine
(Prof. T. Takahashi)

In the present study estimations were made of serum protein and lipid in 104 diabetics and their correlations to vascular complication and the diabetic control of patients were investigated.

Result :

1. Total protein values were within the normal range except those in nephropathy group, of which mean value was low but the

difference from other groups was statistically not significant.

2. Diabetic nephropathies showed significant decrease in albumin fraction.

3. High level of $\alpha$ globulin was found in diabetics with coronary heart disease and in those with retinopathy or nephropathy.

4. $\beta$ Globulin was increased in diabetics with retinopathy and in those with nephropathy, compared to those without vascular complications.

5. Lipoprotein $\beta/\alpha$ ratio and cholesterol levels were elevated in most ctses. The mean value for $\beta/\alpha$ ratio of lipoprotein was 6.1 in 8 cases of retinopathy, 4.2 in uncomplicated poor control group and 3.8 in good contorol.

6. As for the total cholesterol levels the corresponding values were 271 mg/dl, 234 mg/dl and 222 mg/dl respectively. The difference between these groups is not significant.

7. Total cholesterol level of diabetics was considerably high in contrast to our cases of non-diabetic atherosclerotics.

## 16. Morphological Studies on the Mechanism of Bile Secretion

Shichiro KONDO

2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Osaka University (Prof. T. Kitani)

This experiment was carried out to explain the mechanism of bile secretion. Five different groups were used for this purpose, i.e., (1) The normal rats as a control group. (2) The group which was curcuma-oil injected. (3) The group which was sodium dehydrocholate (D. H. C.) injected. (4) The group in which the common bile duct of each single rat was ligated. (5) The group in which two male rats were parabiosed, and then the common bile duct of one side parabiont was ligated. The animals were sacrificed and the materials were obtained from the liver for histo-cytological examinations by means of the optic microscope and electron micro-

scope. Forsgren's granules were artificial products of bile substance which were condenced around the mitochondria, and the staining intensity may reveal the quantity of bile substance in the hepatic cell. Forsgren's granules were recognizable as granules in the normal rat, but they were conflueut when the bile substance was congested. The Golgi body consisted of the vesicle, the vacuole and the lamellae which contained some electron dense granules. This intravacuolar granules may play an essential part in the silver-impregnation by Cajal's method. At the increasing period of bile secretion the Golgi body used to gather around the bile canaliculi. The Golgi body became hypertrophic at the increasing period of concentrated bile secretion, and it became hypotriphic at the increasing period of diluted bile secretion and at the decreasing period of bile secretion. The congestion of bile substance was noted from the next day of the ligation, and after the 7th day it decreased gradually, until the 31st day it almost disappeared. It the curcuma-oil treated group and the non-ligated group of the parabiosis, Forsgren's granules, R. N. A., mitochondria and glycogen were increased, and the Golgi body enlarged. In the D. H. C. treated group glycogen disappeared, and fatty infiltration was recognized, and at the same time the Golgi body changed into small particles.

## 17. Experiments on Pulmonary Edema of Nervous Origin (Part II) Catechols of Blood Plasma at Preoptic or Hypothalamic Lesion

Yasuyuki UEBA

Department of Internal Medicine, Division I. Kobe Medical College
(Prof. Tatsuya Tomomatsu)

Pulmonary edema induced by preoptic lesion can be inhibited by spinal transection, and hemodynamic changes induced by preoptic lesion are quite same as that of adrenalin i. e., elevation of systemic blood pressure, elevation of wedge pressure and decrease of cardiac

output. Accordingly, the preoptic lesion is thought to behave sympathetically and its impulse is supposed to be transmitted through spinal sympathetic system mentioned above.

To clarify the evidences mentioned above catechols in peripheral blood plasma was chemically estimated.

The experiments were divided into 3 groups i. e., group of preoptic lesion, of hypothalamic lesion and adrenalin injection. Two minutes after diencephalic lesion, blood was collected from the carotid artery, while in groups of adrenalin injection, blood was collected at 2, 3, 5, 10 and 20 minutes after the injection. The doses of adrenalin injected were 1.0 mg/kg and 0.3 mg/kg respectively.

The estimation of catechols was carried out by means of modified Weil-Malherbe's method.

The cathechols concentration in group of preoptic lesion was increased remarkably in comparison with group of control and hypothalamic lesion, elevating as high as catecholes concentration obtained in the pulmonary edema induced by adrenalin injection. And also it is noted that injected adrenalin had disappeared rapidly with time, usually within 20 minutes.

Thus, it is the author's belief that the pathogenesis of pulmonary edema at preoptic lesion seems to be due to hemodynamic changes induced by stimulating sympathetic system.

## 18. Clinical and Experimental Studies of Salicylate on Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism

Toshio SHIBATA

The Second Clinic of Medicine, School of Medicine,
Tohō University, Toky (Prof. Tatsuo Abe)

Large doses of salicylate have been reported to prevent glycosuria in alloxan diabetic rat. But little has been known about the clinical value of aspirin and effect of salicylate upon carbohydrate metabolism.

The clinical effect of aspirin upon diabetic patients and the

effect of sodium salicylate upon the experimentally produced diabetic rabbits were studied.

The results obtained are as follows:

1) 3 to 60 days treatment of aspirin administration of 3 to 6 grams abolished glucosuria and lowered the fasting blood sugar to normal or close to normal level in 10 of 13 cases. By interrupting aspirin treatment, both blood sugar and glucosuria returned to the previous level.

2) Clinical symptoms were improved with aspirin in accordance with the change of blood sugar, and moderate ketonuria in a patient disappeared within a week.

3) Side effect of salicylate treatment were anorexia in 3 among 14 patients and tinnitus in 5 patients. Those side effects disappeared quickly after discontinuation or decreasing dosage.

4) In normal and diabetic patients, increased blood sugar and pyruvic acid level and decreased inorganic phosphorus in serum produced with intravenous glucose administration were suppressed with aspirin. In the normal and diabetic rabbits, the same effect of sod. salicylate upon blood sugar, pyruvic acid and inorganic phosphorus were observed.

5) Hyperglycemia in diabetic rabbits produced with alloxan experimentally were lowered by single subcutaneous injection of 120 mg/kg of sod. salicylate, on the other hand in normal rabbits, blood sugar level were not changed with same procedure.

6) Hyperglycaemia in normal rabbits produced with epinephrine were suppressed with 120 mg/kg of sod. salicylate.

7) In diabetic rabbits produced with cortisone experimentally, hyperglycmia and loss of body weight were ameriolated with sod. salicylate treatment. Glucose tolerance tests were carried out before and during sod. salicylate treatment. Blood sugar curves during sod. salicylate treatment were uniformly lower as compared with the change in the time before treatment.

8) From the data mentioned, it may be concluded that the hypoglycemic action of salicylate is due to increased utilization of glucose in peripheral tissue and partially due to decreasing gluconeogenesis produced with cortisone in the liver. Except the side effect, aspirin seems to be a valuable antidiabetic drug.

## 19. Studies on the Influence of Anticancer Agents on Anaerobic Glycolysis of Malignant Tumors I. Experimental Studies

Hideo YAMAGATA

The First National Hospital of Tokyo (Director: Dr. Yoshiyuki Koyama)

In the treatment of malignant tumors, it would be reasonable to choose an agent which is the most effective to tumor. However, the method to choose which agent is the most effective in each case, is not yet established. For that purpose, the experimental studies were carried out. By using the Warburg's method and 0.2 ml of the suspension of Yoshida sarcoma cells (2–6 mg in dry weight), the inhibitory effects of NMO, TSPA, RC4, 8-azaguanine (8AG), sarkomycin (SM), mitomycin C (MM) and prednisolone (PRD) on anaerobic glycolysis of Yoshida sarcoma cells were estimated. The contents of anticancer agents in each medium (Krebs-Ringer-bicarbonate solution 3.0 ml) were as follows: the same as clinical dose, 10.000, 1.000, 100 and 1/10 times as much as clinical dose.

NMO, 8AG and MM were given to the rats transplanted Yoshida sarcoma cells, and their therapeutic effects were observed. The following results were obtained:

1. In the experiments in vitro, the inhibitory effects of NMO, TSPA, RC4, 8AG, SM, MM and PRD on anaerobic glycolysis of Yoshida sarcoma cells were so various. NMO in clinical dose was slightly inhibitory, PRD had no effect, but PRD in all doses had accelerative effect. TSPA, RC4, 8AG and MM were little effective.

2. In the experiments in vivo, the inhibitory effects of NMO, 8AG and MM on anaerobic glycolysis of Yoshida sarcoma cells were various, and each agent had different inhibitory effect on each of rats bearing the Yoshida sarcoma.

3. As to sensitivity of cancer to anticancer agents, the inhibitory effects of NMO, 8AG and MM on anaerobic glycolysis of Yoshida sarcoma cells were investigated, and NMO, which was the most effective among three agents, was given to three cases. The thera-

peutic effects were observed and there was the remarkable increase of the daily excretion of urinary allantoin.

4. From the results mentioned above, it seems to be reasonable to choose the agent to which cancer is the most sensitive, and to use it in the treatment of cancer.

## 20. Riboflavin Metabolism During the Combined Administration of Antibiotics and Vitamin Part 1

Yutaka MATSUZONO

The 1st Department of Internal Medicine Showa Medical School
(Prof. Y. Kawakami)

In the past few years the discovery of antibiotics, particularly those known to have a broad antimicrobial spectrum, such as Chloramphenicol and Chlortetracycline have allowed the practicing physician to overcome and to eradicate the great majority of the infectious disease that affect mankind. However, this greatly increased ability to combat infections has concomitantly fostered several new problems of importance. The occurrence of untoward side effect during or following antibiotic therapy, although not too common and rarely serious, may in certain cases add to the morbidity of the infection being treated. A preparation that combines Chloramphenicol and the SF (Stress Formula) vitamins recommended by the National Research Council, is believed to be better tolerated and to produce fewer and less severe side effect than an antibiotic used alone.

Author tried the quantitative analysis of blood and urine in 5 patients with no liver and kidney disturbances. Patients were given orally Chloramphenicol 1.5 g daily for a week and after the interval of 4–15 days they were treated with Chloramphenicol-SF administration again for the same period of administration.

Free and esterified riboflavins were estimated before and after the each administration. The concentration of total and ester ribo-

flavin in blood decreased generally by the administration of Chloramphenicol alone although the excretion in urine was increased. When Chloramphenicol-SF were given, not only free riboflavin but also esterified form was shown to be in high blood level without exception. In this case the concentration of riboflavin in urine increased remarkably.

## 21. Riboflavin Metabolism During the Combined Administration of Antibiotics and Vitamin Part 2

Yutaka MATSUZONO

The 1st Department of Internal Medicinc Showa Medical School
(Prof. Y. Kawakami)

A preparation which combines Chloramphenicol and the SF vitamins is recommended to prevent the occurrence of side effect, especially mucosa disturbance such as cheilitis, during or following antibiotic therapy. Author already on part I reported that Chloramphenicol-SF is an effective preparation to inhibit the phosphorilation of riboflavin. Free vitamin $B_2$ with various concentration was added to the liver homogenate of mouse and incubated for 40 minutes at 36.0°C.

Estimation of free vitamin $B_2$ and the ester in the medium was performed by the Hujita's Lumiflavin method, in the medium with and without antibiotics (Chloramphenicol or Chlortetracycline). When $60.0\gamma$ of free riboflavin was added, the esterified vitamin $B_2$ was demonstrated always higher in the medium without antibiotics than in the medium which contained the antibiotics.

It was observed in these experiments that Chloramphenicol or Chlortetracycline was consistently demonstrated to have a specific inhibition of phosphorilation. In any medium with or without antibiotics, it was shown that the high level of free riboflavin was followed by the more production of ester $B_2$.

Because of the vital importance in phosphorilation activity, it

is the author's impression that the antibiotic-vitamin such as Chloramphenicol-SF represents a valuable addition to the physician armamentorium.

## 22. Effects of Adrenocortical Steriod on Serum Protein Pattern

Akira NAKAGAWA, Kazuo NAGANUMA, Yasuyuki SATO, Masako TAKAHASHI

Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine
(Prof. Mituo Nishikawa)

In an attempt to study the effect of adrenocortical steroid on protein metabolism, serum proteins were examined by electrophoretic method in 45 cases including 38 cases of various diseases treated with adrenocortical steroid, 3 cases of Cushing's syndrome and 4 cases of Addison's diseases. Results were as follows.

(I) Serum protein patterns in patients treated with adrenocortical steroid.

(i) Collagen diseases (12 cases)

An increase of serum albumin was observed with a decrease of $\alpha$-globulin, $\gamma$-globulin and lipoprotein index. The decrease was also seen in $\gamma$-globulin fraction of glycoprotein. There were followed by a marked clinical improvement by adrenocortical steroid therapy.

(ii) Acute nephritis and nephrotic syndrome (18 cases)

An increase of serum total protein, albumin and albumin fraction of glycoprotein was seen with a decrease of $\alpha$-$\beta$-globulin, lipoprotein index and $\alpha_2$-$\beta$-globulin fraction of glycoprotein in 14 cases. This was associated with a marked decrease of proteinuria.

In other 4 cases, neither decrease of proteinuria nor improvement of the serum protein was observed by adrenocortical steroid therapy.

(iii) Leukemia and malignant lymphoma (7 cases)

In relatively early stage of the diseases, the same tendency of serum protein improvement as seen in collagen diseases was ob-

served in association with a clinical remission by adrenocortical steroid therapy. In the later stage, however, the serum total protein and albumin were decreased with gradual increase of $\gamma$-globulin in spite of the continuous adrenocortical steroid therapy.

(II) In a normal case administered with dexamethasone and 3 cases of Cushing's syndrome, a slight decrease of serum total protein and $\gamma$-globulin was observed with a increase of $\alpha$-globulin and lipoprotein index. The decrease was also seen in $\gamma$-globulin of glycoprotein. These changes of the serum protein returned to normal range and the $\gamma$-globulin value was increased slightly over the normal limit, after adrenalectomy in cases of Cushing's syndrome. In 4 cases of Addison's disease a slight decrease of serum albumin and an increase of $\gamma$-globulin were seen.

These changes of serum protein disappeared or diminished by cortisone administration.

## 23. Studies on the Cellular Protein of Normal and Leukemic Leukocytes

Shigeyoshi INUI and Shun GOTO

First Department of internal Medicine, Gifu Prefectural Medicine School

Previously, the electrophoretic characteristics on the soluble tissue protein of benign and malignant neoplasms have been reported. The purpose of this investigation is to elucidate the differences between cellular protein of normal and leukemic leukocytes.

The samples were obtained from 10 normal individuals, 5 cases of acute myelocytic leukemia, 4 cases of chronic myelocytic leukemia and 2 cases of chronic lymphocytic leukemia. About 100 cc to 200 cc of blood were withdrawn by vein puncture at a fasting time to which sodium citrate was added. After centrifuge, membraneous white cells in the middle layer were pipetted out and then washed out repeatedly with physiologic saline. Subsequent procedures for extraction and paper electrophoresis of soluble cellular protein were carried out as previously reported.

The results were as follows:

1) The patterns of normal white cells were lower in I-fraction and higher in the other fractions with the numerical order.

2) In acute myelocytic leukemia I-, II- and IV-fractions were slightly decreased and V-fraction was increased, compared with the normal patterns.

3) In chronic myelocytic leukemia II- and III-fractions were decreased and V-fraction was increased.

4) In chronic lymphocytic leukemia III- and IV-fractions were diminished and V-fraction was markedly increased.

From these results it was proved that in three types of leukemia II- and III-fractions were almost normal or lower and V-fractions were distinctly higher than normal; i.e., the electrophoretic characteristics of malignant neoplasms were not observed in leukemic leukocytes.

## 24. Studies on Antibody Production of Lymphatic Tissues by Tissue Culture

## Part 1. The Development of Antibody Production Activity in Lymphatic Tissues taken from New Born and Immature Rabbits

Yasutami HARAMOTO

2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyoto University
(Director: Professor T. Kikuchi)

The animal is supposedly endowed with antibody production only some time after its birth. However, it is open to question as to what stage this activity begins and at what rate this develops. In order to clarify these questions, follow-up studies on the antibody formation and anatomical developments of the spleen, mesenteric lymph node and thymus, which may be considered as the main sources of antibody production, were carried out successively after birth, using tissue culture method. Tissues of these organs obtained

from rabbits aged 7 days, 10–11 days, 20–22 days, 30–31 days, 111–113 days and around 6 months were contacted with antigen (typhoid vaccine) and then cultivated respectively in Carrel's vessels. The agglutinin productions in these tissues were quantitatively determined directly before and 1, 2, 3, 4, 7, 10 days after cultivation. As controls, agglutinin in the non-sensitized tissues cultivated and the cultivating medium were observed quantitatively under the same conditions as the experimental groups and certified to have remained at the same level. These observations are briefly summarized as follows: 1) The cultured spleens and lymph nodes from the rabbit aged 7 days and 10–11 days did not produce any antibody. 2) Those tissues from the over-21-day-old rabbits, however, had the capability to produce the antibody and this increased with age and became almost equal to that of an adult rabbit aged 4 months. This gradual rise of the antibody productivity of these tissues seemed to run parallel with the anatomical development of lymphatic tissues in these organs, especially the increase of lymphocytes. From these facts, it is plausible to say that in the new born and the immature rabbits the development of the lymphatic gland, especially the lymphopoietic apparatus, are insufficient and the lymphocytes as their chief constituent are few in number and incomplete in function. This is the most important reason why the antibody production of the immature rabbit is inferior to that of the mature. The cultured thymus from rabbit at any age produced little antibody. Therefore this does not seem to play an important part in antibody production and these facts suggest that the thymocyte might be different from the lymphocyte, at least, in function.

## 25. The Role of the Central Nervous System on Adrenalin Pulmonary Edema (Second Part) Neurogenic Factors in the Inhibitory Effect of Venous Ligation on Adrenalin Pulmonary Edema

Toshio ODAKE

Department of Internal Medicine, Division I, Kobe Medical College
(Professor: Tatsuya Tomomatsu)

The role played by neurogenic factor of venous ligation in adrenalin pulmonary edema in rabbits has been investigated.

Acute massive pulmonary edema induced by large doses of adrenalin can be prevented by ligation of the femoral, jugular or saphenal veins immediately after adrenalin injection. The mechanism by which venous ligation inhibited the development of pulmonary edema seems to be due to reduction of the venous return not only from the ligated vein, but also from the whole systemic circulation by nervous reflex.

In the case of ligation of the femoral vein, it has been confirmed that the afferent pathway of this reflex to the central nervous system is through the femoral and ischiadic nerves and spinal cord, and that the efferent pathway to the systemic vessels is through the parasympathetic fibers.

## 26. The Effect of the Fluid Transfusion and Adrenalin on the Pulmonary Lymph Circulation
## Part 1. The Effect of the Fluid Transfusion of the Pulmonary Lymph Circulation

Itoo HAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Division 1, Kobe Medical College
(Director: Professor Tatsuya Tomomatsu)

In order to disclose the pathogenetic mechanism of the pulmonary edema, adult dogs weighing about 10 kg were examined for the effect of the fluid transfusion (physiological saline solution) and the administration of autonomic nerve blocking agents on the pulmonary lymph circulation. Both slow and quick fluid transfusion caused the pulmonary lymph flow to increase, but the latter procedure caused a larger increase in the lymph flow than did the former. The observed increase in the lymph flow was due, in the

case of the slow fluid transfusion, to the decrease in the plasma protein concentration, and due, in the rapid fluid transfusion, to the combined effect of the reduced plasma protein concentration and the change in the blood circulation. The slow fluid transfusion caused no change in the rate of respiration, but the rapid transfusion caused it to increase. This increase resulted in an increased lymph drainage. It follows that the tachypnea in general may serve an useful purpose in the dissipation of the pulmonary edema. Since the pulmonary lymph flow was not affected, under the slow fluid infusion, by the administration of autonomic nerve blocking agents, it was concluded that the pulmonary capillary blood vessels were not greatly influenced by the activity of the autonomic nerve.

## 27. Electron Microscopic Studies of the Kidney III. The Glomerular Changes in Nephrotic Syndrome

Yasutami KINOSHITA, Shigeru HIROKAWA, Gengo OSAWA, Kenichi KOJIMA

Department of Medicine, Niigata University School of Medicine

In order to clarify the nephrotic syndrome, percutaneous needle biopsy specimens of the kidney were taken from twenty-eight patients with nephrotic syndrome, of which twenty-three cases where glomerulonephritis, three Kimmelstiel-Wilson's syndrome, one systemic lupus erythematosus and the other one nephrotic syndrome following pregnancy. These specimens have been studied using the electron microscopy of ultrathin sections.

We have dealt in this paper with "subchronic glomerulonephritis" to be different from "glomerulonephritis with nephrotic syndrome", and observed the nephrotic pictures in various stages of elapsed acute glomerulonephritis, subchronic glomerulonephritis, chronic glomerulonephritis, or secondary contracted kidney.

The common characteristics of glomerular changes in the nephrotic syndrome are as follows:

1. The structual changes of Lamina densa, e. g., loss of its den-

sity and homogeneity, and increased thickening or attenuation, etc.

2. Loss and fusion of the epithelial foot processes organization, and appearance of microvilli.

However, these lesions are found to be, to some extent, reversible.

3. Accumulations of basement membrane-like materials.

4. Occasional deposits of osmiophilic substances.

The pathogenesis of nephrosis, the origin and the characteristics of basement membrane-like materials and osmiophilic substances should be further investigated.

## 28. Studies on the Tissue Mast Cells in the Liver
## I. Observations on the Tissue Mast Cells in the Liver of Viral Hepatitis

Atsusi TOGAWA

The First Department of Internal Medicine
Okayama University Medical School

Observations were made on the tissue mast cells in the liver of the patients with acute viral hepatitis, chronic viral hepatitis, postnecrotic cirrhosis and serum hepatitis, and the following results were obtained:

1. In the healthy cases, almost no or very few tissue mast cells in the liver without any morphological changes were found.

2. Even in the cases with acute viral hepatitis, no or very few tissue mast cells in the liver were found.

3. There was an increase in the tissue mast cells in the liver of the patients with chronic viral hepatitis, especially with postnecrotic cirrhosis in which marked morphological changes of the mast cells were also observed.

4. Marked morphological changes and increases in number of the tissue mast cells in the liver were observed in the cases with chronic viral hepatitis and postnecrotic cirrhosis who had recurrent exacerbations.

5. There noted a correlation between clinical laboratory tests and the tissue mast cells, quantitatively and morphologically.

6. A most close correlationship was noted between the tissue mast cells and the connective tissue in Glisson's capsules. In the cases with chronic viral hepatitis and postnecrotic cirrhosis, an increase and morphological changes in the tissue mast cells were almost correlated with those of the connective tissue in the liver.

7. In the cases who had adrenocortical steroid therapy, a decrease in the tissue mast cells was noted, however, the morphological changes were marked comparing with those before steroid therapy.

## 29. Studies on the Function of Adrenal Cortex in Rheumatic Disease

Kinsuke IMURA

The Second Clinic of Internal Medicine, School of Medicine, Toho University, Tokyo
(Prof. Tatsuo Abe)

The studies were done on the adrenocortical function of rheumatic fever (Rhm. F.) in 27 patients and of rheumatoid arthritis (Rhm. A.) in 22 patients.

The change of urinary excretion of 17-Ketosteroids (17-KS) and the change of circulating eosinophils to ACTH administration before, during and after various treatment were observed. Further, the relationship between urinary excretion of 17-KS and serum mucoproteins level or blood ascorbic acid level in Rhm. F. and A. were studied.

(1) The average of urinary excretion of 17-KS was close to lower limit of normal range in both Rhm. F. and A. However, there were some cases of Rhm. A. showing severe symptom revealed remarkably low excretion of 17-KS.

(2) The change of the eosinophil count by ACTH 25 u. administration test did not show any significant difference between control and both Rhm. F. and A. And in Rhm. F. following ACTH-gel

40 u. injection or Aspirin 6 gm. oral administration the urinary excretion of 17-KS increased with the same rate as healthy individuals, while in Rhm. A. urinary 17-KS did not increased. Circulating eosinophils following Aspirin 6 gm. oral administration at one time decreased significantly in both Rhm. F. and A.

(3) Urinary 17-KS and serum mucoproteins level in active stage showed positive correlation in Rhm. F., while no significant relation in Rhm. A.

(4) In Rhm. F. urinary 17-KS showed positive correlation with blood ascorbic acid level, while negative correlation in Rhm. A.

From the results obtained above, it could be thought that adrenal cortex in the Rhm. F. is in relative insufficiency and in chronic cortex in the Rhm. F. is in relative insufficiency and in chronic exhaustive state in the Rhm. A. And the difference of adrenocortical function between Rhm. F. and A. would be not only due to acute or chronic course, but also could be due to the essential difference of pathogenesis in Rhm. F. and A.

## 30. Studies on One Aspect of Mode of Action of Adenylic Compounds, with Special Reference to the Adrenal Function

Susumu MARUMOTO, Hamao IJICHI, Masachiko YAMASHITA, Yuri FUHA, Toshiko NITTA, Michiko TACHIKAWA and Yukiko OCHI

Department of Internal Medicine, Kyoto prefectural University of Medicine (Director: Prof. S. Marumoto)

Previously, it was reported that ATP and AMP had many metabolic effects on the liver in our papers. The mode of action of adenylic compounds is still obscure, and on the other hand, adrenal function is closely related to liver function. Therefore. the relationship between the mode of action of adenylic compounds and adrenal function was investigated in the aspect of metabolic

activity of $\Delta$7P fraction in the liver.

The following results were obtained: The metabolic activity in this fraction was increased by the administration of AMP, while administration of ATP did not have this effect in adrenalectomized mice.

From these results, it is concluded that AMP and ATP have similar metabolic effects in the liver, while the mode of action of these compounds are different from each other, especially on the relation to adrenal function.

## 31. The Effects of PAS Therapy on Pulmonary Tuberculosis in Relation to Acetylating Activity
## Part 1. Acetylating Activity of Patients with Pulmonary Tuberculosis on Chemotherapy

Hiroaki TAKAHARA

Department of Internal Medcine, 1st Clinic, Wakayama Medical College
(Director: Prof. R. Iwatsuru)

The acetylation rate of the patient with pulmonary tuberculosis who was on chemotherapy was observed.

For the determination of acetylation rate, the concentration of PABA in blood was measured a given time after intravenous injection of PABA.

1) No correlations were found between the present status of illness and the acetylation rate.
2) Markedly low acetylation rate was seen in the series of cases taking a benign course, and high rate in the cases aggravating or remaining in the same status of the disease.
3) A conspicuous difference of the acetylation rate was found between series of patients who were on PAS therapy and on none, the former being obviously lower than the latter.

   Almost all cases administered with over 2000 g of PAS showed low values of acetylation.

4) The low acetylation rate caused by prolonged administrations of PAS showed a sign of improvement by simultaneous administration of $\alpha$-lipoic acid of 20 mg per day orally.

## 32. Studies on the Experimental A. N. T. U. Pulmonary Edema (First Part)

Masami UENO

Department of Internal Medicine, Division I, Kobe Medical College.
(Professor: Tatsuya Tomomatsu)

Attempts have been made to elucidate the mechanism of A. N. T. U. pulmonary edema. Pulmonary edema and pleural effusion occurred in rats 12, 6 or 4 hourse later after intravenous injection of 5, 10, 20 mg/100 g, A. N. T. U. respectively. By microscopical examination interstital edema was ascertained to proceed the intra-alveolar one; as the former is open to lymph passage, and finally to vascular bed, this interstitial accumulation of fluid may play some role to prevent the organism from the development of pulmonary edema. Though the development of A. N. T. U. pulmonary edema was inhibited by such drugs as AC 17, P. V. P. or Adozon V, any autonomic blocking agents failed to inhibit it. These facts showed that A. N. T. U. pulmonary edema is due to increased capillary permeability independent of nervous control. A. N. T. U. injection was, on the other hand, accompanied by neither edema of liver, kidney and spleen nor increase of cutaneous permeability, nor hemodynamic change in pulmonary circulation. A. N. T. U. is then thought to develop pulmonary edema as the result of the specific enhancement of capillary permeability.

## 33. Experiences Bone Marrow Transplantation in Patients with Leukemia and Aplastic Anemia

Kazuo MIYOSHI, Akira SHIRAGAMI, Masaaki YOSHIMATSU, Toshinao YUASA, Tadashi KASHIWAGI, Yōichi

IKEDA, Fumitoshi ŌNO, Teruo MIYAOKA
and Yoshihito KATSUNO

Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Tokushima University
(Director: Prof. K. Miyoshi)

Concerning bone marrow transplanation, some fundamental animal experiments were carried out at first and clinical and hematological observations were made on seven patients.

Three to five hours after receiving an X-ray dose of $700\,\gamma$ to total body, gpc mice were given an intravenous infusion of isologous bone marrow cells cover $1\times10^7$ nucleated cells. The death rate of the bone marrow treated animals was proved to be lower than that of non treated animals. Erythrocrye count showed no drop. Retikulocytosis was observed at one to two weeks after the bone marrow infusion, about one week earlier than in control animals (irradiation, bone marrow non-treated). Leukocytes decreased rapidly after irradiation, but in the bone marrow treated animals, it increased again in a week.

As for clinical use, bone marrows of donors with the same ABO blood group which were obtained from sternum or ilium by marrow aspiration or ribs removed by thoracoplastic operation were infused intravenously. No unexpected accidents or side effects were seen by these procedures.

Such treated patients involved 3 cases of aplastic anemia (infused nucleated cell count: $145.4\times10^8$, $4\times10^8$ and $26.2\times10^8$), 3 cases of leukemia (infused nucleated cell count: $131.6\times10^8$, $65.5\times10^8$ and $12.4\times10^8$) and 1 case of renal disease anemia (infused nucleated cell count: $9.2\times10^8$).

As the pretreatment of bone marrow transplantation, two cases of aplastic anemia received prednisolone and one of them splenectomy too. Two cases of leukemia were given 6MP and one of them $^{60}$Co $\gamma$-ray exposure and prednisolone additionally. In the latter case of leukemia, the white cell count decreased from 28.000/mm$^3$ to 800/mm$^3$ and leukemic cells in hemogram decreased from 88% to 2% corresponding to a decrease of bone marrow cells from $50\times10^4$

to 13.000 by the pretreatment.

It was difficult to evaluate the effect of marrow transplantation in these patients. However, prolongation of span of life by this manipulation might not be negligible in the cases of serious conditions who received large quantities of bone marrow.

Five of the cases mentioned above expired and were autopsied. Post-mortem examination of a case of leukemia, bone marrow of which became hypoplastic by the pretreatment as described above, revealed no histological evidence of leukemia anywhere, but groups of cell hyperplasia were found in small scattered areas in the marrow cavities. It was not obvious, however, that these cell groups were derived from the inflused marrow cell. Moreover, in this case, a few embolisms which were supposed to be caused by infused donor marrow were found in the lungs.

In one case of aplastic anemia which received splenectomy and bone marrow, is still living in spite of its serious condition.

## 34. Basic and Clinical Studies on the Spleen Tissue Culture (Report 1)

Koichi KITAJIMA, Masayoshi KIBATA, Takashi KOTSUKA and Atsumasa HANZAWA

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

For a long time in the past the tissue culture of the spleen has been conducted for the study of the spleen, especially for the elucidation of the function of reticulo-endothelial system from the microbiological and immunological standpoints. However, there are only a few works in which the tissue culture was used for cytological study. Therefore, in order to study cells in various growth zones, especially reticulum cells of the spleen, we carried out the cytological observations of the cells in culture by incubating the tissue of the mouse spleen by the roller-tube method and by observing them carefully by the phase-contrast microscope and by taking

their pictures on 16 mm movie films, and also by the fluorescent culture method. From these observations we have classified reticulum cells into three different types. As the results, Type II of the three has been found to possess a marked wandering ability.

Now, in view of the fact that the spleen is closely associated with various blood diseases just as much as the bone marrow, we have formulated an extensive plan for applying the spleen tissue culture for clinical use. As the basic study of this plan, we have devised a simplified method of the tissue culture by using inactivated serum, vitamin $B_{12}$ or folic acid with the slide of Hiraki clinical tissue culture. Although this method is not so suitable for a longer observation, it is sufficient for the vital observations of cells in culture for 24 to 48 hours.

In addition, we performed the tissue culture of the spleen in mice with experimental lymphocytic leukemia. In this case, it has been confirmed that the boundary of the growth area is distinctly defined, revealing a specific growth pattern with a high cell density. Next, we performed the spleen tissue culture of the mice with leukemoid reaction. In this case, young myeloid cells were markedly increased in number and this indicated clearly the extramedullary hematopoiesis. Thus it is believed that the tissue culture of the spleen conducted along with that of bone marrow and lymphnode tissue will offer extremely important clues for elucidation of various blood diseases and that such tissue culture is of a great clinical significance.

## 35. Clinico-Pathological Studies of the Secondary Ventricular Hemorrhage

Tooru SHIMIZU

1st Department of Internal Medicine Tokyo Jikeikai School of Medicine
(Director: Prof. T. Takahashi)

A series of 47 autopsied cases of secondary ventricular hemorrhage were studied mainly with regard to clinico-pathology. These cases comprised 31 with hypertension, 8 with aneurysmal rupture,

4 with blood dyscrasia, 3 with primary juvenile hemorrhage, and one with alchholic intoxication.

1) Incidence of these cases in each etiological group was as follows: hypertension in 31 (69%) out of 45, aneurysmal rupture in 8 (67%) out of 12, association with blood dyscrasia in 4 (67%) out of 6, association with primary juvenile hemorrhage in 3 (75%) out of 4. Namely, every etiological groups showed the same incidence of secondary ventricular hemorrhage.

2) These cases were classified in 10 types pathologically by the location of hemorrhage and the mode of perforation to the ventricle. The location of the hemorrhage in 47 cases was as follows; in 8 aneurysmal ruptures it was in the white cerebral matter of frontal or parietal lobes adjacent to ventral or ventro-laterl portion of basal ganglia and perforated to the anterior horn of the lateral ventricles, in 24 cases of hemorrhage due to hypertension in the region of basal ganglia and perforated to the anterior horn of the lateral ventricle or the 3rd ventricle, in cases of other etiology hemorrhages were in the white cerebral matter especially parietal or occipital lobe and perforated to the anterior or occipital horn of the lateral ventricle.

3) In both aneurysmal and juvenile types, clinical signs showed similarity to those of "primary" ventricular hemorrhage in regard to the sudden occurrence of deep coma, tetraplegia and short survival time. In cases associated with blood dyscrasia, apoplectic attack and paralysis were not clear, and the clinical picture became gradually severe.

4) In cases with hypertension, clinical signs and prognosis were influenced by the evidence of dilatation of ventricles. In cases without evidence of ventricular dilatation, obvious laterality still remained, disturbance of consciousness was slight and fluctuation of blood pressure was minimal. On the other hand, in the cases with remarkable ventricular dilatation, focal signs were concealed by the signs due to high intracranial pressure, coma was deep and death occurred within 10–20 hours after onset.

Thus, we believe that we can present a classification of secondary ventricular hemorrhage both from the standpoint of pathological anatomy and from the clinical signs; a correlation of anato-

mical change to clinical features is also established.

## 36. Relationship of Labor and Hypertension (A Study on Tokyo Metropolitan Police Dept. Officers.)

Machiko ICHIHASHI

Internal Medicine of Tokyo Metropolitan Police Hospital (Director: S. Shiozawa. M. D. Chief of Staff: H. Osuzu. M. D.)

In recent years there have been many papers published on screening for hypertension and its epidemiology though few reports are on the relation between labor and hypertension and those which are available do not seem to agree. The reason for this is because of the difference in the individual make up and environment of the people being screened. At the same time there is a difference in the type of labor the individuals are engaged in.

During the past 4 years studies were made on the 6000 officers of the Tokyo Metropolitan Police Force over the age of 40 who were screened for their circulatory system. 5531 of these males were selected and out of these, a group of relatively heavy manual labor workers or outside workers which consisted of 1728 men and another group of light manual workers (desk workers) or inside workers which consisted of 2158 men were compared as to the cause of hypertension. Those whose blood pressure was over 150 mm Hg systolic and 90 mm Hg diastolic were considered hypertensive.

The average blood pressure for the outside workers was systolic $131.0 \pm 22.9$ mmHg and for those in the indoor group $134.4 \pm 22.7$ mm Hg and diastolic for the outside group $77.4 \pm 16.3$ mmHg and for the inside group $82.1 \pm 16.3$ mmHg with a significant difference with less than 1% ratio of risk in both the systolic and diastolic pressures. The incidence of hypertension for systolic pressure in the outside worker was 17.2% and 20.1% for the inside worker with a significant difference at 5% level. Diastolic hypertension for outside workers was 18.5% and 26.9% for the inside worker showing a significant difference with the ratio of risk at less than 1%. It is

interesting to note that fewer cases of hypertension were seen in the manual labor group if the amount of labor is within limits of the Labor Regulation Law and more cases were noted among the desk labor group where the mental strain is more intense.

All hypertensives were examined at the Tokyo Metropolitan Police Hospital where it was found that pathological findings were more prevalent in the eye-grounds and urinary examinations in the desk work group with a significant difference at a ratio of risk of less than 5% and more abnormal findings in the Ecg were noted among the outdoor group with a significant difference at a ratio of risk of less than 5%.

## 37. Clinical Studies on Myocardose (Wuhrmann)

Akihisa KAMINOKUCHI

School of Medicine, Keio Univ. and Takaoka Hospital, Toyama Pref.

In purpose of pursuing the myocardial function disturbance in general metabolic disorders, especially in that of the protein metabolism, changes in serum protein and electrocardiogram were studied in liver diseases, malignant diseases, anemia and renal diseases, and a correlation between the two and their relations to the myocardosis were analyzed.

Changes in serum albumin, gamma globulin, A/G ratio, A/gamma ratio or in total protein were marked and these were taken as parameters to represent a degree of dysproteinemia.

As for the electrocardiographic changes, the flattening and inversion of the T wave were most frequently encountered. Prolongation of QT, low voltage and depression of ST were frequent as well. Atrial flutter, prolongation of PQ and right bundle branch block were also observed.

There was a good correlation between the electrocardiographic findings and the dysproteinemia. The more advanced the dysproteinemia was, the more frequently the myocardial damage occurred, and the more severe the myocardial damage was, the more marked

the alterations of the serum protein became. In acute hepatitis, anemia and an early stage of the malignant diseases, in which the dysproteinemia was mild, the myocardial damage was of a slight degree. On the contrary, the damage was severe in chronic liver diseases. a late stage of the malignancies and nephrotic syndrome, in which the dysproteinemia was marked. In a few cases, however, the dysproteinemia and the myocardial damage did not go along, and it was noted that the duration of the dysproteinemia as well as its severity played an important role in the development of the myocardosis. For the cure of the myocardosis, it is essential to correct the dysproteinemia by treating its basic disease. It was noticed that as the duration of the dysproteinemia was prolonged. the myocardial damage became irreversible and the prognosis of the myocardosis became worse.

## 38. Effects of Copper-mucoprotein Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism

Kiichiro IKEDA

IInd Medical Department, Showa Medical School, Tokyo
(Prof. M. Shimizu)

The theory that erythropoietic stimulating factor is copper-mucoprotein (caeruloplasmin) was already presented by Shimizu in 1958.

Effects of caeruloplasmin on copper and iron metabolism were studied experimentally and clinically in this paper. In animal experiments, copper and iron levels were observed in experimental posthemorrhagic anemia of normal rabbits applied with caeruloplasmin. Caeruloplasmin was clinically applied to various anemic patients intramuscularly in the view point of copper metabolism.

The results were as follows;

1) Caeruloplasmin has lowering action of serum copper level. Especially reduced form of caeruloplasmin (treated with 50～100 mg Vitamin C solution) has stronger effect than oxidized form in its action.

2) In anemic patients serum copper shows high level, and after injection of reduced caeruloplasmin erythrocytes and reticulocytes were increased with lowering of serum copper level. However, there were some cases without increase of hemoglobin value.

3) Serum copper and iron levels were measured on various diseases. The diseases which show high serum copper levels were anemia, malignant tumor, some infections, pregnancy and hypertension with arteriosclerosis.

The diseases of high serum iron levels were hypoplastic anemia and hepatitis.

## 39. Studies on the Experimental A. N. T. U. Pulmonary Edema (Second Part)

Masami UENO

Department of Internal Medicine, Division I, Kobe Medical College
(Director: Prof. Tatsuya Tomomatsu)

Attempts have been made to elucidate the role of lung lymph on the A. N. T. U. pulmonary edema in dogs.

Half hour after 20 mg/kg A. N. T. U. injection, there was definite evidence of increased production of lung lymph: it increased steadily for four hours, before the animal was sacrificed by bleeding. And this increase of lymph flow was accompanied by that of protein content of lung lymph which was electrophoretically demonstrated to be due to increased albumin fraction.

These phenomena (increase of lymph flow and protein content of lung lymph) were not inhibited by any premedication of autonomic blocking agents, but by that of such inhibiting drug of capillary permeability as Adozon V.

A. N. T. U. pulmonary edema was, then, thought to be due to only increased capillary permeability.

## 40. Studies on the Serum Cholesterol of the Hypertensive Patients

Hisasi GOTO

Hakodate National Hospital (Hokkaido University,
Medical School, Prof. Morio Yasuda)

The role which cholesterols play in the pathogenesis of hypertension and arteriosclerosis is not yet known exactly. In this study, serum cholesterols of 60 cases of essential hypertension with or without arteriosclerosis were applied to the column chromatography by means or our own apparatus and technique.

By this method, the total cholesterol levels were measured and the cholesterols were fractionated into free and bound cholesterols, and furthermore, the bound cholesterols were fractionated into cholesterol ester or saturated fatty acid and that of unsaturated fatty acid. In 20 patients, serum cholesterols were examined two times, namely, before and after the therapy, and the change of each fraction of cholesterols during the course of the disease was observed.

The results were as follows:

The total cholesterol levels were comparatively high in those patients whose systolic blood pressure were over 200 mmHg, but in patients with lower blood pressure no significant correlation between total cholesterol level and systolic blood pressure was found.

As to the correlation between the degree of arteriosclerosis and serum cholesterol levels, it was found that, the more pronounced the clinical findings of arteriosclerosis, the higher the total cholesterol levels.

Among the three cholesterol fractions, namely, free cholesterol, cholesterol ester of saturated fatty acid, and that of unsaturated fatty acid, the cholesterol ester of unsaturated fatty acid showed the largest values. And the ratio of unsaturated ester to total cholesterol was 58.2～45.0%, 53.6±1.89% on the average, and the ratio of unsaturated ester to bound cholesterol was 80.5～68.2%, 76.9±1.59% on the average.

The increase in the amount of bound cholesterol, especially of unsaturated ester, played a major role in hypercholesteremia.

## 41. The Experimental Studies on the Hormonal Regulations of the Thyroid Gland

Tetsuo NAGASAKA

The 2nd Clinic of Internal Medicine Juntendo University,
School of Medicine
(Director: Prof. K. Yamakawa)

The interrelationships between the hormonal factors and the thyroid functions were studied through the methods of thyroid-body weight index, $^{131}I$ organ distribution, histological and electron microscopic findings after administration of the various hormones, antithyroid drugs and after extirpation of some hormonal glands in Wistar strain male albino rats.

Results were as follows:

1) Thyroxine inhibits the action of growth factor and metabolic factors in TSH on the thyroid level.

2) The thyroid stimulating effects of TSH did not show similar changes in all thyroid follicles. In one follicles, the cells are at rest, while others show active stages in secretion or absorption in the electron microscopical findings.

3) The effect of estradiol was especially noticeable histologically and in the electron microscopic picture of this condition hyperthyroid function with the remarkable bleeding in the thyroid follicles was seen.

4) Protein anabolic hormones generally cause hyperfunction of the thyroid.

5) This study has shown that the thyroid gland is not only controlled by the direct influence of the hypothalmic factors but is also greatly sensitive to the changes brought about by the conditions affected by various hormonal glands.

## 42. Therapeutic Effects of Pyrazinamide-Isoniazide (PZA-INH) on the Patients who Received no Previous Antituberculous Treatment

Junichiro IKOMA, Akio SUNAMI, Kiyoshi NAITO
and Satoshi OKADA

(Section of Internal Medicine, Kobe Kowan Hospital.)

Masami UENO, Yoshihiko IKE, Tsutomu INO, Akio
HASHIMOTO, Hiroo YOKOYAMA, Kazuaki SERA,
Yoji KAJIKAWA, Minoru YOSHIDA, Itoo
HAMAMOTO, Isamu NAKAMURA
and Mitinari MORIMOTO

Department of Internal Medicine, Divison 1, Kobe Medical College, Kobe.
(Director: Professor Tatsuya Tomomatsu)

Clinical observations under Pyrazinamide with Isoniazide therapy (PZA-INH) for fresh pulmonary tuberculosis patients were made and the clinical results were compared with other antimicrobial treatments.

The results are as follows:

I) It has been reasonably demonstrated that PZA and INH combined treatment has more rapid effect than other, i. e. Streptimycin (SM) with PAS, SM and PAS with INH and only INH therapy in an early stage of tuberculosis.

2) As the former in a period of six months's duration brought about reasonable evidence of the rapid recovering of the patients, followed by stabilization of symptoms, it is desirable to use other types of chemotherapeutic agents after this period of PZA and INH combined treatment is over.

3) This therapy is effective in the tuberculosis not only of A, B and E type but C and F type. It is also more effective for cavity of Kc type than combined treatment of SM, PAS and INH.

4) No appreciable difference was, however, found between this therapy and SM, PAS with INH therapy in one year's treatment.

5) From these results this therapy is though to be most effective in an intial treatment.

6) Main side effects of this therapy were disturbance of liver function and joint pain, but less significant.

# 43. Mechanics of Breathing among Japanese Normal Young Adults

Toshio SEKIHARA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
(Prof. Jiro Ishida)

Mechanics of breathing has recently been considered as an important and interesting method for the analysis of the pathogenesis of the pulmonary diseases. Few reports, however, on the mechanics of breathing in normal subjects has been available.

The author performed the measurements of the mechanics of breathing in 25 normal young adults of both sex in sitting and supine position at rest, paying some attention to the methods employed. The effects of the change in respiratory rate on it were also studied. The data were analysed statistically and the results obbained were as follows.

(1) The effective lung compliance in Japanese normal young adults were $0.119 \pm 0.012$ L/cm$H_2O$ in sitting position at rest, which were less than those in European and American people.

(2) The effective lung compliance had correlations of various degree with the height, body weight, body surface area and vital capacity, respectively. Among them, the body surface area had the highest correlation with the lung compliance.

(3) According to my results the effective lung compliance in normal young adults in sitting position at rest can be calculated from the following formula

$$C_L = 0.205 \times BSA - 0.196$$

where $C_L$ indicates the prediction of the effecteve lung compliance and BSA body surface area.

(4) In normal subjects, the effective lung compliance were not significantly different from the static lung compliance, and also it was not affected markedly by the change in respiratory rate.

(5) The maximal mechanical resistance was about 3.0 cm$H_2O$/L/sec both in in-and expirium.

(6) The total work of breathing was less than about 70 gcm/dL Vent. or 0.36 kgM/min. Two thirds of that work was occupied by the elastic work, and one third by the inspiratory mechanical work.

(7) The positional change from sitting to supine had bad influence on the mechanics of breathing. Namely, decrease in effective lung compliance, increase in in-and expiratory mechanical resistance, and increase in elastic work, in-and expiratory mechanical work and total work of breathing, were observed.

## 44. Relationship Between Liver Functions and Zinc Metabolism

Yutaka OKA

From The Third Clinic of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Hokkaido.
(Director: Professor Toshio Takasugi)

Recently, the interest in the metabolism of zinc has increased in relation to liver function, since such metalloenzymes as uricase, alcoholdehydrogenase and glutamic dehydrogenase all contain zinc at their active sites.

The combining state of zinc with serum protein was tested through dialysis experiments, treatment with cation exchanger and also from the zinc content in serum, urine and in liver either in liver diseases or in experimental liver damages.

The main results were as follows:

1) The avarage zinc contents in serum, erythrocytes or in whole blood of normal human were; $136 \pm 2\gamma$/dl, $672 \pm 48\gamma$/dl and $1417 \pm 71\gamma$/dl, respectively.

2) In patients with liver diseases, remarkable decrease of zinc was observed in serum; liver cirrhosis $79 \pm 17\gamma$/dl, acute hepatitis $87 \pm 13\gamma$/dl, chronic hepatitis $98 \pm 9\gamma$/dl.

3) Zinc is combined rather firmly with serum protein, because the content of zinc in serum remained unchanged after dialysis or after the treatment with cation exchanger. Zinc was scarcely freed from boiled serum, however, large amounts of zinc were

freed from serum through the treatment with trichloroacetic acid.

4) Zinc-saturation capacity of serum, measured by the cation exchanging method, was normally 4.57±0.34 mg/dl. The value was markedly decreased in patients with hypalbuminemia.

5) By the administration of carbontetrachloride, especially in chronic intoxication, serum zinc was markedly decreased, after its initial short increase. The zinc-saturation capacity of serum showed the same tendency as that of zinc content in serum.

6) The assimilation of the intravenously injected zinc into liver, was reduced in chronic $CCl_4$ intoxication, but zinc content in normal serum showed no difference from that of intoxicated animals by the zinc supplement.

7) Zinc excretion in urine increased in chronic liver damage with carbon tetrachloride, both in zinc supplied group and in non-supplement group.

These results suggest that the decrease of the zinc content in serum of liver diseases might depend upon the reduced supply or decreased storage of zinc in liver and also upon the increased excretion of the substance.

## 45. Studies on the Pathogenesis of an Encephalopathia, "Minamata Disease". The Second Report, Urinary Excretion of Mercury

Hiroshi MISUMI

1st Dept. Int. Med., Kumamoto University School of Medicine
Director: Prof. Yuzo Kawamori.
Assistant Prof. Haruhiko Tokuomi

To make it clear whether the Minamata disease has any relation to mercury or not, urinary excretion of mercury was measured in some patients respectively before, while and after treatment with BAL, EDTA, that has been used for poisoning by metal, and thioctic acid.

A method using cupric diethyl-dithiocarbaminate after extraction with dithizon was applied.

The results were as follows.

1) All of healthy adults showed an urinary mercury excretion of $15\gamma/1$ or less, but the Hg climination in patients ranged from about $15\gamma/1$ to $60\gamma/1$ before treatment.

2) It seemed to be that the urinary excretion of mercury probably increased inversely in proportion to the time elapsed since onset.

3) The increasing of urinary excretion of mercury was observed in 3 of 5 cases treated with BAL.

4) The increasing of urinary excretion of mercury was observed in 5 of 9 cases treated with EDTA, in which 2 cases treated twice with EDTA showed the increase every time.

5) The urinary excretion of mercury decreased one to three days after treatment was stopped, and then increased than while giving.

6) 2 cases treated with thioctic acid showed a decrease in Hg excretion during the treatment and in the early stage after it was stopped.

## 46. Investigation of Hemodynamic Response in the Valsalva Maneuver by Means of Rheograph, Especially, the Influence on the Pulse Wave in Patients with Arteriosclerosis

Makoto KURATA, Hiroyuki HIRAI, Tomoki NAKAZONO and Yoshio HISAMOCHI

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University
(Director: Prof. M. Kurata)

In an attempt to investigate the effect of Valsalva Manoeuvre on the pulse wave, the changes of pulse wave were studied by rheographic technique. The pulse waves were obtained from any two of the head, wrist, thigh or ankle, and also simultaneously electrocardiogram was recorded and following results were obtained.

(1) In normal subjects, the peak of the wave of head-lead appears earlier than the wave of ankle-lead in time, therefore, the distance between both peaks is relatively far. But in arteriosclerosis, the distance becomes shorter than in normal since the peak of the wave of head-lead tends to apper later. In addition, the upstroke of the wave of head-lead rises up sharply and the downstroke comes down with the several small upheavals in normal but in arteriosclerosis both strokes are simplified and their decline is slower than in normal.

(2) During the Valsalva Manoeuvre, in arteriosclerosis the peak of the wave of head-lead markedly approaches to Q of ECG, which is the starting point for measuring, in comparison with that of ankle-lead and then the former precedes the latter. In normal person, the pulse waves obtained from the head, wrist, thigh and ankle did not show much difference before and during the Valsalva Manoeuvre.

## 47. Patho-histological Studies concerning the Influences upon the Adrenal Cortex Exerted by Both Tuberculosis and Antituberculous Drugs Administered
## Part I. On the Changes in the Adrenal Cortex of Tuberculous Dead Bodies

Susumu NAKAMURA

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine.
(Director: Prof. Shiro Osajima)

In the treatment of tuberculosis, it is very important to have recognition of the mutual relations between tubercle bacilli, antituberculous drugs and the patients.

The significance of the endocrine glands, especially of the adrenal cortex, as the mechanism of defence against chronic stress of tuberculosis, has been worthy of note, since Selye made public his general adaptation syndrome theory.

The changes in the adrenal cortex recognized in tuberculosis are classified by Schäfer from his standpoint into two sorts: the specific tuberculous changes, and the non-specific changes. And the author pursued these problems patho-histologically in 46 cases of tuberculous dead bodies; the result being as follows:—

1) The specific tuberculous changes in the adrenal cortex were not found in any of the 46 cases.

2) The non-specific ones which could be found in 37 pulmonary tuberculous cases were as given below: irregular arrangement of cortical layers 21.6%, atrophy 40.5%, hypertrophy 18.9%, congestion or bleeding 21.6%, cell infiltration 35.1%, fibrosis 37.8%, degeneration or necrosis 24.3%, and marked pigmentation of *zona reticularis* 40.5%. These changes were comparatively manifest in the *zona fasciculata* among those 3 zones of the adrenal cortex. And the ratio of these degenerative changes found in the adrenal cortex was 41.3% in all 46 cases of tuberculous dead bodies, and 45.9% in 37 cases as to pulmonary tuberculosis.

As stated above, it was rare that the specific tuberculous changes were recognized in the adrenal cortex of tuberculous dead bodies. And the non-specific degenerative changes were frequently found, and this suggests the hypofunction in adrenal cortex, particularly in *zona fasciculata*. Consequently it can be considered that the adrenal cortex is, in these cases, fatigued through the chronic stress of tuberculosis.

## 48. The Mechanism of Cardiorespiratory Standstill in the Terminal Phase of Diseases. I: A Clinico-pathological Analysis of the Pattern of Death

Shiro KIRA

Okinaka Clinic, Department of Internal Medicine. University of Tokyo.

The mechanism of death is not fully understood even at present time. In spite of the numerous literatures only few studies have dealth with the patho-pysiology of diseases leading to death. It is the purpose of these reports to investigate the mechanism of death.

In the first report, clinical and postmortem findings in 415 autopsied cases were analysed. In all patients, several specific conditions developing from the original diseases were observed in the terminal phase prior to death. We classified these conditions into eight basic causative disorders : namely, emaciation, pulmonary insufficiency, cardiac insufficiency, cerebral disorder, bone marrow disorder, metabolic disorder or water imbalance, shock or collapse and accident.

It should be pointed out that the prognosis of the patients are determined by these basic disorders, rather than original diseases themselves in the terminal phase. Regardless of the original disease, the condition prior to death may follow one of these eight patterns.

Moreover, in the state of impending death there were observed several factors which related directly to the final outcome. We called these the accelerating factors and evaluated the role of these factors in each basic causative disorders.

Finally, integrating all these basic causative disorders and accelerating factors, the pattern of death is discussed.

## 49. The Mechanism of Cardiorespiratory Standstill in the Terminal Phase of Diseases. II: A Clinico-pathological Analysis of Pulses in the Terminal Phase of Diseases

Shiro KIRA

Okinaka Clinic, Department of Internal Medicine, University of Tokyo.

To clarify the mode of death of the human heart the author followed up the changes of pulses throughout the terminal phase and analysed these changes in connection with eight basic causative disorders and accelerating factors which were described in the first

report.

In relation to the body temperature 4 patterns (A, B, C and D) of the pulse changes were observed in the terminal phase. Type A: tachycardia accompanied by fever throughout the terminal phase. This type was most frequently seen among of the 4 types in every one of the 8 basic causative disorders and was closely related to infections except in patients of "bone marrow disorder". In "bone marrow disorder" group fever and tachycardia were interpreted to be original. Type B: tachycardia not related to fever. This type was frequently observed in cases of "pulmonary insufficiency" and "metabolic disorder or water imbalance". The mechanism of this type of tachycardia was complex and interesting. Type C showed a rapid increase in both pulse rate and fever towards death. This type was observed specifically in the group of "cerebral disorder" and acute hepatic failure, and considered to be due to the damage in the cerebral tissues. Type D: pulse rate remained within normal limits throughout the terminal phase. This type was observed frequently in the group of "emaciation" and renal insufficiency.

Appearance of the type B and C was worse than type A and D. Especially type C was the worst sign of these 4 types.

## 50. The Mechanism of Cardiorespiratory Standstill in the Terminal Phase of Diseases III. A Electrocardiographic Analysis of the Dying Human Heart

Shiro KIRA

Okinaka Clinic, Department of Internal Medicine. University of Tokyo.

Although some electrocardiographic studies of the dying human heart have been reported in the literature, they were chiefly of academic interest. In order to clarify the mechanism of death, the author studied the electrocardiogram of 45 cases which recorded the dying human heart continuously from the stage of impending death to cardiac standstill in connection with the eight basic

causative disorders and the accelerating factors.

The author classified 4 pattern in terminal electrocardiographic changes according to combinations of disturbances in pacemaker and of disturbances in conduction of excitation. In the most common pattern the pacemaker fails and loses its capacity of producing excitation and shifts continuously from sinus node to nodal and then to ventricle accompaning the conduction disturbances. In other pattern the pacemaker shifts sinus node directly to ventricle or sinus arrest are observed.

Correlation between these 4 patterns and the 8 basic causative disorders was also studied and there were found some features in cases with "metabolic disorder or water imbalance".

In 3 reports the author studied and discussed the behaviour of the dying human heart through the clinico-pathological analysis of the pattern of death, analysis of pulse and electrocardiographic features.

## 51. Measurement of the Extrahepatic Shunted Flow of Blood in Cirrhosis of the Liver

Taketsugu KANEKO

Medical Clinic of Prof. T. Nakamura, Tohoku University School of Medicine

The most characteristic changes in the hepatic circulation in cirrhosis of the liver are pathological anastomoses of blood vessels. Since there has been no paper reporting the quantitative measurement of the extrahepatic shunted blood flow, a new method of measuring shunted blood flow has been devised in clinical cases.

In 10 cases with liver cirrhosis and 2 controls, 100 $\mu$c. of radioactive iodinated human serum albumin was injected into the spleen, and radioactivity of blood of the brachial artery was determined either by blood sampling method or by using continuous recording apparatus.

Spleen to brachial artery circulation time was 7-16 seconds (average 11 seconds) in liver cirrhosis with extrahepatic shunt. 18

seconds in liver cirrhosis with no extrahepatic shunt, and 21–24 seconds in the controls. The shortening of the circulation time is clearly due to the extrahepatic shunted blood flow, because spleen-liver circulation time is not different between the cirrhotic patients and the controls.

The extrahepatic shunted portal blood flow is roughly estimated as follows. In the curves of radioactivity of blood from the brachial artery in liver cirrhosis, two components can be usually distinguished at the border of about 21 seconds, initial appearance time in the controls: the first component is supposed to correspond to the circulation through the extrahepatic shunts, and the second to that through the liver. Therefore, the ratio of the portal shunted blood flow to the total portal blood flow can be estimated by the ratio of the area of the first component to those of both the first and second ones.

The shunted blood flow thus calculated is 7–36% in liver cirrhosis. It is well correlated with the grades of esophageal varices examined roentgenologically and esophagoscopically, and can be deemed a good quantitative index of extrahepatic portal shunted blood flow than X-ray or endoscopical examination of esophageal varices and splenoportography.

There is no exact parallelism between the extrahepatic and intrahepatic shunted blood flow.

## 52. Studies on the So-called Sensitivity of the Respiratory Center The Relationship between Resting Arterial Carbon Dioxide Tension and Sensitivity of the Respiratory Center

Katsutoshi MORIYAMA, Shigenori TAKESHITA and Iwao FUJINO

Department of Medicine, Yamaguchi Medical College
(Director: Prof. Junichi Mise)

In twenty six patients without cardiopulmonary disease (hospitalized normal), fourteen patients with pulmonary emphysema, thirty six patients with valvular disease and eighteen patients with other cardiopulmonary disease, the so-called sensitivity of the respiratory conter to the carbon dioxide and hydrogen ion stimuli has been determined by relating effective alveolar ventilation to changes in arterial $CO_2$ tension and hydrogen ion concentration induced by $CO_2$ inhalation. These sensitivities $\left(\frac{\dot{V}_A/m^2}{PaCO_2}, \frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}\right)$ and calculated $\frac{(H^+)a}{PaCO_2}$ or increases in the arterial hydrogen ion concentration associated with a rise of 1 mm. Hg in arterial $CO_2$ tension induced by $CO_2$ inhalation, were compared with the effective alveolar ventilation ($\dot{V}_A/m^2$), arterial $CO_2$ tension ($PaCO_2$) and arterial hydrogen ion concentration $(H^+)a$ while the patients were breathing room air.

The following results were obtained.

(1) A hyperbola-like correlation was found between the arterial $CO_2$ tension during room-air breathing and the so-called sensitivity of the respiratory center $\frac{\dot{V}_A/m^2}{PaCO_2}$ (Fig. 1).

(2) There was little correlation between arterial hydrogen ion concentration during room-air breathing and $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ (Fig. 1).

(3) $\frac{\dot{V}_A/m^2}{PaCO_2}$ had no correlation with $\frac{(H^+)a}{PaCO_2}$ (Fig. 3), neither had $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ correlation with $\frac{PaCO_2}{(H^+)a}$. An increase in $\frac{\dot{V}_A/m^2}{PaCO_2}$ was, almost always, accompanied by an increase in $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$, and a decrease in $\frac{\dot{V}_A/m^2}{PaCO_2}$ was accompanied by a decrease in $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ (Table II).

Implications of these results were discussed in terms of the specificity of the arterial $CO_2$ tension level during room-air breathing as a cause of acclimatisation of the cardiopulmonary patient to carbon dioxide and hydrogen ion stimuli. And it may be concluded that the so-called sensitivity of the respiratory center $\frac{\dot{V}_A/m^2}{PaCO_2}$ can

be predicted by careful determination of the arterial carbon dioxide tension during room-air breathing while the patient is at rest (Table III).

## 53. Studies on Serotonin
## I. Methods of Quantitative Analysis

Tatsu SHIRAI

Department of Internal Medicine (Director: Prof. Dr. H. Morita)
School of Medicine, Toho University

The significance of serotonin in hemostasis has been variously discussed in recent years.

To throw light on this problem, a study was first conducted to evaluate the methods used in analysing the serotonin content of blood platelets and plasma, and a method which is believed to be of practical value has been devised.

In this method the paper chromatographic method of Twarog and Page for qualitative analysis and the quantitative method of Udenfriend have been incorporated, to which several new ideas have been added.

This method is suitable for measurement of minute amounts of serotonin.

In order to facilitate the examination as to the presence or not of serotonin in the test meterial, the spot test is used.

As biological assay does not always give the absolute amount of the serotonin contained, it was not adopted in this method. Chemical analysis with assay by ultraviolet absorption or colorimetric assay is not adaptable for micromeasurements, and spectrophotofluorometric assay, also, could not be used because of the expensive apparatus required.

The author's method was used to determine the serotonin content in blood platelets suspended in fluid which had been separated from the blood (ca 20 cc) taken from 10 healthy subjects and also the serotonin contained in the plateletpoor plasma. The amount of serotonin contained in the former specimen was about 0.2 $\gamma$ (total

nitrogen content 2–5 mg.) and below 0.2 $\gamma$ in the latter.

These results clearly demonstrate the suitability of the author's method for quantitative analysis of serotonin contained in the platelets and in the plasma, and show that this method could be adapted for use in the author's succeeding investigations.

## 54. Rheological Study on Impaired Ventilatory Functions in Patient with Chronic Pulmonary Disease

Souji TAKEUCHI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
(Prof. Jiro Ishida)

13 patients with chronic pulmonary diseases and 5 healthy subjects were subjected to treadmill excercise and to the $CO_2$ inhalation, and the mechanics of breathing in excercise and hyperventilation were studied.

The results were as follows:

1. In pulmonary diseases, the work of breathing was increased even when at rest, and it showed a rapid increase with an increase in ventilation.

2. During the excercise, there was no significant difference in the $O_2$ uptake between the pulmonary diseases and the normal subjects.

3. During the $CO_2$ inhalation, the increment of $O_2$ uptake in the pulmonary diseases was large reaching up to 20 ml/L vent,. while all of the healthy subjects showed the small increment of lees than 5 ml/L vent.

4. The ratio of the increment of the work of breathing to the increment of the $O_2$ uptake ($\Delta\dot{W}_T/\Delta\dot{V}o_2$), which is considered to show the efficiency of the respiratory muscles, was low in the pulmonary diseases.

5. In the pulmonary diseases, the ventilatory work was increased, and the non-ventilatory work was decreased. This evidence

may explain the fact that patients with pulmonary diseases easily develop symptoms such as dyspnea and cyanosis on slight excercise or under other conditions such as infection where the body consumption of energy was increased.

6. It is interesting to note that a correlation of a considerable degree existed between the mean pulmonary artery pressure and the fluctuation of the esophageal pressure. This may suggest that those with greater esophageal pressure fluctuation wonld apt to develop pulmonary hypertension.

## 55. Clinical Studies on Ballistocardiogram Part 2. Ballistocardiogram of Patients with Arrhythmia

Tatsuo SATO

Department of Internal Medicine, Tohoku University
School of Medicine, Sendai.
(Director: Prof. Dr. Tatsuo Torikai.)

Despite the increased interest shown in the study of arrhythmia since electrocardiogram has become popular, there have been few reports on the hemodynamical investigation on it. Therefore, in this report, the author employed the low-frequency table of von Wittern's type and analyzed the ballistocardiogram in 17 cases with premature contraction and 26 cases with auricular fibrillation.

The following results were obtained.

(1) During the premature contraction, the amplitude of IJ stroke was smaller than that of the preceding normal contraction. And this amplitude of ventricular premature contraction wa smaller than that of supraventricular one. This may be due to the fact that the heart has a short diastolic filling and thus the cardiac contraction is diminished.

(2) On the other hand, the amplitude of IJ stroke following the premature contraction was greater than that of normal contraction. But this feature was not observed in the cases of interpolated premature contraction.

(3) The next IJ stroke following the postextrasystolic contrac-

tion sometimes increases or decreases in its amplitude.

(4) In the cases of auricular fibrillation, no absence of H wave could be observed. Thus the auricular contraction seems to play no important role in the production of the H wave.

(5) Two types could be observed in the ballistocardiographic tracings of auricular fibrillation. In one of them, there was a linear relationship between the preceding RR intervals and the amplitude of IJ stroke. In the other, no such a relation could be observed between them. Generally speaking, the cases of the latter type have high-grade valvular abnormalities, cardiac enlargement and long duration of irregular rhythm.

(6) The ballistocardiographic study of auricular fibrillation is more useful for the evaluation of the effect of digitalis and quinidine therapy in practice than the other current methods.

## 56. Studies of the Aspirin Treatment on Rheumatic Diseases

Tatsuro KOGAMI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Toho University
(Professor: Tatsuo Abe)

Studies were made on the antirheumatic potency of aspirin and its mechanisms in patients with rheumatic fever and rheumatoid arthritis admitted to the Toho University Hospital. Their diagnosis of rheumatic fever was confirmed to be the modified Jones' criteria, and that of rheumatoid arthritis was confirmed to be the Ropes' criteria.

The patients with rheumatic fever were divided into two groups. One group was given 3 gms. of aspirin daily and the other 6 gms.. In rheumatoid arthritis, aspirin was also given 3 or 6 gms. daily, and in some cases accompanied with steroid-hormone.

The results were as follows:

1) In rheumatic fever 3 gms. of aspirin had a similar dramatic effect to the toxic symptoms (fever and arthralgia) as 6 gms. of aspirin.

2) However for the improvement of acute phase reactants, 6 gms. was definitely superior to 3 gms..

3) In all cases, heart murmur was not found to disappear after the aspirin treatment. However the abnormal atrioventricular conduction time was improved.

4) In some cases of the first and second classes and the first and second stages of rheumatoid arthritis, aspirin was used for a period of 2 to 6 weeks and its effect showed a superior result of the second grade.

5) In other cases of rheumatoid arthritis, the effect of aspirin was effective for the disappearance of morning stiffness in a short period of time. Taking this into consideration, the amount of steroidhormone could be lessened if used with aspirin.

6) The circulating eosinophils counts in normal individuals and rheumatic patients, were decreased 4 hours after a single dose of 6 gms. of aspirin.

7) Urinary 17-KS was statistically increased immediately after aspirin administration only in clinically effective cases of the 6 gms. group with rheumatic fever.

8) Side effects were found in two thirds of cases, stomach upsets and tinnitus were frequently found to occur.

## 57. Experimental Studies on the Effect of the KIK Factor on the Excretion of Bile

Akira SAITO

(1st Department of Internal Medicine, Iwate Medical College)
(Prof. Yuzo Kubo)

In order to observe the bile excreting conditions under the effect of the KIK factor, we have prepared a temporary bileduct-gallbladder-fistula with anesthetized normal dogs and measured both pressures of bileduct and gallbladder at the same time and then induced the dynamic states of normal bile excretion on kymographion so that to visualize it.

As for the other method, we conducted perfusion of Oddi's

sphincter with physiological salt solution. Thus after injected the changes of bile excreting condition have observed.

The results obtained were as follows.

1) KIK factor brought the elevation of gallbladder pressure as well as that of bileduct pressure, and also brought about a remakable flow of bile.

2) In the method of perfusion, the KIK factor brought about a temporary suspension of hepatic bile flow followed by a compensatory increase subsequent to the suspension, and brought about a temporary suspension of perfusion fluid.

3) Thus we should suppose that the KIK factor would contract the whole of bileduct, gallbladder, Oddi's sphincter and duodenum.

4) There are yet somewhat difficult points in its method of manipulation, nevertheless, it is considered very interesting its reliability for early finding of cancer.

## 58. Studies on the Relationship between the Pituitary Gland and Erythropoiesis

Kiku NAKAO and Takuo SHIRAKURA

From the Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, Maebashi

Regards to the relationships between the pituitary gland and erythropoiesis, many problems still remain unresolved, in spite of the intense studies on this matter in many laboratories last several years.

The authors attempted to study on this problem by using toads (bufo vulgaris) as experimental animals, because they have somewhat peculiar points in erythropoiesis, as compared with that of avian or mammalian species. Other reason for using this animal in this series of experiments, is that the operation technique of hypophysectomy itself is not so difficult and not so seriously affective on the general condition of the animal. It is evident that the red blood cells of toads show intense potency to form heme in vitro and also that the in vivo erythropoiesis is still active even under

0–4°C.

Furthermore, there are evidences that the erythropoiesis in toad also is affected through the so-called hemopoietic factors, which are widely accepted as far as the erythropoiesis of mammalian animal is concerned.

The erythropoiesis in hypophysectomized toads showed marked depletion, which reached the lowest point at 8–10 days after the operation, and this depletion could be improved by injecting ACTH or Cortisone to some extent, but not completely. Of course, it is clear that the further precise studies on the mechanisms of the effects of various kinds of hormones on erythropoiesis will be required to elucidate the relationship of the pituitary gland to the erythropoiesis. Recently, Crafts et al. reported that administration of thyroxin, growth-hormone and cortisone together can completely improve the depressed erythropoiesis in hypophysectomized rats. The authors will not attempt to touch these problems at this time.

The authors' experiments revealed that the plasma of hypophysectomized toad showed low potency of in vitro heme synthesis accelerating factors and the red blood cells showed low activity to produce heme in vitro. The latter fact seems to be difficult to explain at present time, but likely that the red blood cells population could be changed to contain much more aged red blood cells than that of normal toads.

Hypophysectomized toad was more sensitive to a stimulation of anoxic anoxia and showed more enhanced erythropoiesis than a normal toad does.

The anoxic plasma prepared from either hypophysectomized or normal toad showed almost equal potency of erythropoietic factors. It is notable that the hypophysectomized toad seems to be more sensitive to stimulation through erythropoietic factors. The reason for this fact still remains obscure.

From the results obtained in the series of experiments, the following conclusions can be drawn;

1) The erythropoiesis of toad shows biochemically somewhat peculiar findings, as compared with that of avian or mammalian species, as far as the process of in vivo and in vitro heme synthesis are concerned.

2) The depressed erythropoiesis of hypophysectomized toad reaches the lowest point at 8-10 days after the operation, and administration of ACTH or Cortisone can improve the depleted erythropoiesis to some extent.

3) The pituitary gland itself is not the site of production of erythropoietic factors.

## 59. Experimental and Clinical Studies on the Pathophysiological Diagnosis of the Liver by the Use of $^{131}$I Labelled Rose Bengal

Masao OHTO

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University
(Prof.: Seizo Miwa)

The pathophysiological diagnosis of the liver by $^{131}$I labelled Rose Bengal ($^{131}$IRB) was experimentally and clinically investigated.

Experimental studies:

(1) $^{131}$IRB used in these studies was synthetized from $^{131}$I and Tetrachlorfluorescein according to a new simple method.

(2) More than 90% of $^{131}$IRB in the blood is combined with the albumin fraction of serum protein. This was evidenced with the paperelectrophoretic method and by counting the radioactivity of the serum protein fractions.

(3) $^{131}$IRB injected into the blood is dealt by the liver and excreted in the bile. The blood declining curve of $^{131}$IRB, the liver uptake excretion curve, and the bile excretion curve are keeping mutually a certain relationship. Analyzing mathematically the liver uptake excretion curve, it is possible to show the liver activities of $^{131}$IRB uptake and excretion as exponential indexes.

Clinical studies:

Initial ascent, uptake time, uptake rate, maximum level, and excretive rate calculated from the liver uptake excretion curves in 74 cases suffered from liver diseases and 35 cases of healthy people were clinically investigated.

(1) Initial ascent keeps correlation with the liver blood flow measured by $^{198}$Au Clearance method.

(2) Uptake rate shows the $^{131}$IRB uptake activity of hepatic cells and keeps correlation with the BSP level of the blood and the parenchymal cell damages evidenced microscopically by liver biopsy.

(3) Excretive rate shows the $^{131}$IRB excretion activity of hepatic cells and the biliary tract patency, and keeps correlation with the serum alkaline phosphatase and the interstial damages evidenced microscopically by liver biopsy.

(4) As stated above, ascertaining the informations of the liver blood flow, the hepatic parenchymal and interstitial damages, and biliary tract patency from the $^{131}$IRB uptake excretion curve, it is possible to understand the pathophysiology of the liver and differentiate liver diseases.

## 60. Observations of Blood Ammonia and Keto Acids in Liver Damage

Yoshihiko IDE

1st Department of Medicine, Juntendo University, School of Medecine.

1) Chronic liver damage by oral administration of carbon tetrachloride was observed for seventeen weeks. During this course, blood ammonia, lactic acid, pyruvic acid, citric acid and $\alpha$-ketoglutaric acid, were measured. All these substances except citric acid showed the tendency of gradual increase whereas citric acid showed increase in three weeks and thereafter showed decreased values.

2) When measuring ammonia and other substances in blood of patients with hepatic coma and liver cirrhosis, hepatic coma showed higher levels while in cirrhotics the values were in normal range.

3) By intravenous injection of mixed amino acids solution to liver-damaged dogs, an increase of blood ammonia levels, the decrease of lactic acid and pyruvic acid were observed. However citric acid and $\alpha$-ketoglutaric acid increased only temporarily and then decreased.

Intravenous injection of this solution in patients of liver cirrhosis gave the same tendency as in cases of the liver-damaged dogs.

4) Intravenous injection of arginine-glutamate to the liver-damaged dogs was observed to decrease blood ammonia and other substances.

5) From these results it can be concluded that in the case of liver damage with hyperammoniaemia, metabolic damage of T. C. A. cycle, especially of citric and $\alpha$-ketoglutaric acid, occured.

## 61. Comparative Studies Upon Clinical Effects of Various Digitalis Preparates

Shōichi YAMAGUCHI, Shun-ichi MITSUHASHI
and Masuo SHIINA

The 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Chiba University
(Director: Prof. Dr. Soroku Saitoh)

The pharmacodynamically comparative studies upon the clinical evaluation of glycosides of singular constitution as well as of compositum and digitalis pulver were performed in 573 patients suffered from cardiac insufficiency due to various sorts of underlying heart diseases. The severity of congestive cardiac failure is above mediocrity and the sensitivity of the patients to digitalis preparates is relatively even except for very few abnormal cases.

There can hardly be seen essential difference between saturation curves gained by intravenous route among various glycosides. And for the saturation by oral route the extent of the distribution of Lanatoside C is remarkably wide. However the intravenous injection of Lanatoside C is especially suitable for the saturation therapy because the easiness of the administration.

The resorption rate of various glycosides clinically estimated shows considerably wide fluctuation, that is, Digitoxin 85–100%, Acetyl-digitoxin 70–96%, Lanatoside A 50–78, Digoxin 48–70%, and Lanatoside C 33–57%. Regarding the dissipation rate Digitoxin

shows 16%, Acetyl-digitoxin 18, Lanatoside A 22%, Digoxin 34%, and Lanatoside C 24%.

Comparing the distribution curves of effectiveness and toxicity of the maintenance dose of each glycoside, owing to the height of the effective dose curve and its width, or to the declination of the toxic dose curve, besides the approximation of the effective and the toxic dose curves, it may be concluded that Acetyl-digitoxin has shown the widest therapeutic range and Lanatoside A follows. The ample notice is needed for the application of Digoxin and Digitoxin, due to their relative large toxicity. And owing to the lower resorption with the peroral use of Lanatoside C, it may be un-economical for the oral maintenance. Digicorin-fraction has unstable efficacy in comparison with that of glycosides mentioned above.

As a result of comparing digitalis pulver before and after the last war, it may be safe to say as follows: there exists the tendency that the digitalis preparate with clinical stable effectiveness, though its relatively high toxicity, is preferable.

## 62. Studies on the Hepatic Venous Catheterization

Satoru SEKOGUCHI

The 1st Section of Internal Medicine Mie Prefectural College
(Director: Prof. Hiroshi Takasaki)

The hepatic venous wedge pressure was measured by means of the hepatic venous catheterization and significance of the hepatic venous wedge pressure was discussed in relation to the hepatic venous pressure and the portal venous pressure, i. e., the hepatic wedge venous pressure revealed almost the same value as the portal venous pressure and showed relatively large difference to the hepatic venous pressure.

The influence of the hepatic artery on the correlation between the hepatic and the portal venous pressure was small, and the alteration of the hepatic venous pressure was reflected on the alteration of the portal venous pressure.

In the alteration of respiratory pressure, the hepatic venous

wedge pressure was in proportional to the portal venous pressure and was inversely proportional to the hepatic venous pressure.

From the evidence mentioned above, it was considered, in spite of the fact that the hepatic circulatory system is unknown in detail, that the portal vein and the hepatic vein behave functionally as a single tract through the sinusoid without partition.

From the evidence that the pulmonary arterial wedge blood showed similar oxygen saturations to those of the pulmonary venous blood, the hepatic venous wedge blood was investigated whether it had similar compositions to those of the portal venous blood. i. e., as for the blood sugar, the hepatic venous wedge blood revealed similar values to those of the portal venous blood with some difference from the hepatic venous blood. Especially it was true when the value of the blood sugar was high in the portal venous blood and was low in the hepatic venous blood.

As for the intravenous bromsulphalein test, the hepatic venous wedge blood also revealed the similar values to those of the portal venous blood.

## 63. Leukoagglutinins in Various Internal Diseases

Ryuichi TAKAHASHI

Department of Internal Medicine School of Medicine, Keio University
(Director: Prof. I. Mikata)

Scince the discovery of the leukoagglutionin by Moeschlin and Wagner, many observations were reported about the presence of leukoagglutinins in the sera of various patients with leukopenia.

From the results of these observation it was suggested that leukoagglutinins played an important role in the mechanism of leukopenia. However, recently critical studies emphasized that some of leukoagglutinins were not autoantibody, but isoantibody due to blood transfusions.

In order to clarify the influence of blood transfusions on the presence of antibodies for leucocytes, leukoagglutinins were examined by Dausset's Method in the sera of 100 patients, most of them

suffering from hematologic disorders, divided into two groups : with and without blood transfusions.

Results were as follows :

1) Leukoagglutinins were demonstrated in the sera of 11 cases, that was 11% of the patients examined.

2) Leukoagglutinins occured more frequently among patients who had previously received blood transfusions than among those who had not.

It was suggested that the occurrence of leukoagglutinins was related to the volume of the transfused blood.

3) Leukoagglutinin-positive cases who had not previously received blood transfusions, consist of a case of systemic lupus erythematosus and malignant lymphoma.

Positive cases with blood transfusions were found in two cases of acute myelogenous leukemia, one of each cases such as chronic myelogenous leukemia, idiopatic thrombocytopenic purpura, cancer of the stomach, gastric ulcer, ulcerative colitites and chronic nephritis.

The occurrence of leukoagglutinins in the latter four cases has not previously been reported.

4) In the leukoagglutinin-positive cases without blood transfusion leukopenia was commonly noted, but in those cases with blood transfusion leucocytes counts were indeterminate.

These result assumed that blood transfusion may induce the production of leukoagglutinins. The possibility that some of leukoagglutinins were the result of blood transfusion was discussed.

Since the discovery of leukoagglutinin by Moeschlin and Wagner, many investigators have confirmed the presence of leukoagglutinins in the sera from various leukopenic subjects. These observations indicate that leukoagglutinins play an important role in the production of leukopenia.

Recent studies suggest that some of leukoagglutinins may not be autoantibody but be isoantibody due to blood transfusions.

The study was undertaken to clarify the effect of blood transfusion on the production of antibody for leukocytes. Leukoagglutinins were examined by Dausset's method in the sera from 100 subjects, mostly with hematologic disorders. These patients were di-

vided into two groups according to the history of blood transfusion.

Results were as follows:

1) Leukoagglutinins were demonstrated in the sera from 11 subjects (11%).

2) Leukoagglutinins were observed more frequently in the group of patients who had received blood transfusions than in the other group. In addition, there was a parallel relationship between the quantity of blood transfused and the occurrence of leukoagglutinins.

3) Leukoagglutinin-positive cases in the non-transfused group consisted of one patient with systemic lupus erythematosus and one subject from malignant lymphoma. The positive cases in the transfused group were two patients with acute myelogenous leukemia and each one patient with the following disorders: chronic myelogenous leukemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, gastric carcinoma, gastric ulcer, ulcerative colitis and chronic nephritis. The occurrence of leukoagglutinins in the latter four disorders has never been reported in the literature to our knowledge.

4) Leukopenia was almost always noted in the leukoagglutinin-positive subjects among the non-transfused group. However, in the transfused group, leukopenia was not invariable despite the presence of leukoagglutinins.

The above study strengthened the thought that blood transfusion is at least partially responsible for the production of leukoagglutinin.

## 64. Studies on the Relationship between Fat Metabolism and Cerebral Circulation

Tetsuji KATAYAMA

The Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Keio University
(Prof. Toyozo Aizawa)

The causal genesis of cerebral artriosclerosis is not fully clarified.

The author had studied about the correlation between fat metabolism and cerebral circulation on 76 cases aged from 18 to 73 years old (Essential hypertension 30 cases, apoplexy 27 cases and controls 19 cases). Cerebral hemodynamics was measured by $N_2O$ method of Kety and Schmidt. The results are as follows: Serum total cholesterol level (T. C.) of the control is $165 \pm 28$ mg/dl (male) and $148 \pm 17$ mg/dl (female).

T. C. of hypertensives is $193 \pm 50$ mg/dl and that of apoplectics is $167 \pm 39$ mg/dl. T. C. did not show significant correlation with cerebral hemodynamics, though in the high T. C. group the cerebral blood flow (CBF) decreased, the cerebral vascular resistance (CVR) increased and the cerebral metabolic rate of oxygen ($CMRO_2$) is depreassed (These are insignificant).

T. C. has the highly significant positive correlation with Obesity Index $\left(\frac{\text{Weight measured-ideal Wt}}{\text{ideal Wt}} \times 100\right)$. On the other hand, CBF has the highly significant negative correlation with age. Once we exclude the 2 factors i. e. age and obesity, there is no significant correlation between the serum lipid level and the cerebral hemodynamics (author's abstract)

## 65. Studies on the Experimental Anoxia Pulmonary Edema
## First Part Pathogenetic Mechanisms of the Pulmonary Edema potentiated by Anoxia

Yoshikazu OKADA

Department of Internal Medicine, Division 1, Kobe Medical College
(Professor: Tatsuya Tomomatsu)

A number of studies have been made on the pathogenesis of pulmonary edema and Luisada plausibly summarized the pathogenetic factors and divided them into 3 categories, (1) increase in the pulmonary capillary permeability (2) left ventricular failure, (3) neurogenic factor. Recently the importance of the anoxia in the pathogenesis of acute pulmonary edema has been emphasized; actually

the pulmonary edema is always accompanied by anoxia and it is possible that the anoxia, in turn, accelrates the development of acute pulmonary edema. In order to elucidate this point the author first tested whether or not an induced anoxia could evoke a pulmonary edema; the author then tested whether or not such a pulmonary edema could be explained solely on the basis of the hemodynamic change, and whether or not an increase in the permeability must be involved. To this end albino rats and dogs were subjected to vagus nerve section and fluids transfusion, then examined for the effect of such procedures.

(1) Pulmonary edema potentiated (caused ?) by an induced anoxia

With induced anoxia alone, (i) only a slight pulmonary edema was produced and there was no pronounced changes; (ii) when anoxia was induced in vagotomized animals, gross pulmonary edema was produced; however; (iii) vagotomy itself caused no pulmonary edema; (iv) with fluids transfusion no gross pulmonary edema resulted either in normal animals or in vagotomized animals; when induced anoxia was added, atop of this a gross pulmonary edema resulted. From these it was concluded that the induced anoxemia has more than something to do with, and perhaps the principal meaning to the genesis of pulmonary edema.

(2) Hemodynamic factors in the pulmonary edema potentiated (caused ?) by the induced anoxia

The hemodynamic change induced by inhalation of a low $O_2$ gas was essentially the same as previously reported, i. e., slight increase in the pulmonary artery pressure, no change in the pulmonary "capillary" pressure, slight increase in the cardiac output and slight increase in the femoral artery pressure. While these findings may explain the mild histological change in the lungs, they can not possibly fulfill the basic requirement of the development of a gross pulmonary edema.

(3) Vagotomy and anoxia

In the preceding experiment a gross pulmonary edema was produced by exposing vagotomized animals to anoxia, but the hemodynamic factor alone could not explain its pathogenesis. Therefore one must think of an increase in the pulmonary capillary permeability for the explanation of the pathogenesis. This point was analysed

in this experiment, where the method of fluids transfusion was also used.

## 66. The Clinical and Experimental Studies on Pericarditis with the Main Emphasis on the Electrocardiographic Changes

Shigeru SASAKI

The Oshima Clinic, Nihon University
(Prof. K. Oshima)

The study was undertaken in the patients and dogs in order to clarify the relationship between the electrocardiographic and hemodynamic changes, the alterations of myocardial metabolism, and the histopathologic findings in pericarditis.

The electrocardiograms from 12 patients with pericarditis were examined. A characteristic finding was the elevation or depression of S-T segments (and T waves).

A pericardial injection of normal saline or thoracotomy was performed in a group of dogs. Another group of dogs, on the other hand, was treated with talc bouillon or hemolytic streptococcus. The coronary arteries of these dogs were catheterized and various hemodynamic studies were carried out. Blood specimens collected during the catheterization were analysed chemically for the study of myocardial metabolism. The dogs were then sacrified and a histological observation of the pericardium was made.

There were no particular electrocardiographic or histologic changes found in the former group of dogs. However, the latter group demonstrated the electrocardiographic changes indicative of pericarditis, characterized by the elevation or depression of S-T segments and T waves. Moreover, there were a typical inflammatory reaction of the pericardium and a diminished A-V difference of lactic acid, potassium and pyruvic acid.

It was, therefore, concluded that the histopathologic alteration of pericardium is well correlated with the electrocardiographic changes and the metabolic disturbancs of myocardium in pericarditis.

# 67. Studies on Iron Metabolism with the Aid of Radioisotope $Fe^{59}$
## I. Iron Metabolism in Normal Rabbits

Yasuo ŌKAHARA

Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. Masasuke Masuda)

The author studied iron metabolism in normal rabbits with the aid of radioisotope $Fe^{59}$.

The methods used were as follows: Normal albino male rabbits were respectively sacrificed 3, 6, 12 and 24 hours after intravenous injection of radioiron, 20 $\mu$c per Kg body weight.

For the fractionation and extraction of tissue non-hemin iron, Yoneyama-Konno's and modified Brückmann-Zondek's methods were respectively applied. For the spectrophotomeric determinations of non-hemin iron contents in liver, spleen, bone marrow, gastric mucosa, small intestine, large intestine, renal cortex and serum, and of total iron contents in bone marrow and red blood cells, o-phenanthroline method was used. The radioactivity of total and non-hemin irons in these organs was determined by means of Nal-Well Type Scintillation Counter, to obtain by each organ the specific and the relative specific activity.

All the data thus obtained enabled the author to make the following observations:

The specific activity of serum iron showed rapid decrease during first 12 hours after the injection of radioiron on acount of the rapid incorporation of the radioiron into the hematopoietic and iron storage tissues.

In the non-hemin iron metabolism, the liver stood at the top, incorporating the largest amount of radioiron administered into its ferritin; then came out the bone marrow next. The spleen showed lower turnover rate compared with the above two. Among the digestive organs, the small intestine was comparatively active iron metabolism, while stomach and large intestine demonstrated, like the renal cortex, a lower turnover rate.

It appears that of all the organs the gastrointestinal mucosa reserves the largest amount second to the liver, though the density is low, of non-hemin irons, especially, the small intestine plays both qualitatively and quantitatively an important role in the metabolism of tissue storage irons.

In the bone marrow, gastrointestinal mucosa and renal cortex, an expectedly high concentration of non-hemin irons other than ferritin or hemosiderin was observed, and some of those irons showed even a higher turnover rate than ferritin which is regarded as the most active metabolizing fraction.

Hemin iron in the bone marrow seemed to metabolize actively, and radioactive red blood cells were detected in the circulating blood 3 hours after the radioiron injection.

## 68. Studies on Iron Metabolism with the Aid of Radioisotope $Fe^{59}$ II. Iron Metabolism in the Rabbits Poisoned with Carbon Tetrachloride

Yasuo ŌKAWARA

Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. Masasuke Masuda)

The author studied iron metabolism in the rabbits poisoned with carbon tetrachloride with the aid of radioiron.

The methods used were as follows; The male albino rabbits poisoned through intramuscular injection of 1 ml per Kg body weight of 3% $Cl_4$–Oliver oil for 3 days, were intravenously injected with 20 $\mu c$ of radioiron per Kg body weight on the 5th day from the last poison injection. The turnover rates and contents of non-hemin iron in serum, liver, spleen, bone marrow, gastrointestinal mucosa and renal cortex, and of total iron in bone marrow and red blood cells were checked 3, 6, 12 and 24 hours after administration with radioiron respectively.

And the results obtained were as follows:

The concentration and the specific activity of serum iron in the poisoned rabbits were higher than those in normal rabbits. It can be considered that the incorporation of serum iron into the hematopoietic and iron storage tissues was delayed in the rabbits poisoned with $CCl_4$.

The decrease in the turnover rate of total iron in bone marrow and red blood cells in the rabbits suggested the depression of the hematopoietic function.

Despite increase turnover rate of the hemosiderin and $S_{II}$ fractions in the poisoned liver, a remarkable reduction in iron content and turnover rate of ferritin, which metabolizes very actively in normal rabbits, was observed. This reveals the hemosiderin and $S_{II}$ fractions have an important role on the iron incorporation under certain circumstances. In the spleen a marked depression of the turnover rate of non-hemin iron, associated with striking increase of hemosiderin and decrease of ferritin, was also observed. The striking restriction on the non-hemin iron metabolism with reduced iron content in each fraction was seen in the bone marrow. In the gastrointestinal mucosa, the injected $CCl_4$ showed little effect on the non-hemin iron metabolism and rather activated the turnover rate of hemosiderin and $S_{II}$ fractions. The non-hemin iron in the renal cortex tissue demonstrated high turnover rate in every fraction, and the radio-iron introduced gathered into the kidney of the $CCl_4$ poisoned rabbits.

## 69. Studies on Iron Metabolism with the Aid of Radioisotope $Fe^{59}$

## III. The Influence of Depletion upon Iron Metabolism in Normal Rabbits and the Rabbits Poisoned with Carbon Tetrachloride

Yasuo ŌKAWARA

Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. Masasuke Masuda)

The author studied the influence of depletion upon iron metabolism in normal and $CCl_4$ poisoned rabbits, and the mobilization of the storage irons has been discussed simultaneusly.

The methods utilized were as follows: Twelve hours after administration with radioiron, 10 ml per Kg body weight of the circulating blood of normal and poisoned rabbits was depleted, and after another 12 hours, the contents and turnover rates of non-hemin iron in serum, liver, spleen, bone marrow, gastrointestinal mucosa and renal cortex, and of total ironoin bone marrow and red blood cells were respectively determined.

With these data the author was able to make the following observations:

Twelve hours after the depletion, a hematopoietic stimulation, an increase in the turnover rate of bone marrow and red blood cells, and consequently a reduction in iron content in serum were seen. This was clearly indicated by a remarkable decrease in the specific activity of serum iron suggesting a rapid utilization of the serum iron for hematopoietic purpose.

Mobilization of the storage irons against the depletion was detected on the ferritin in the liver as well as on every fraction on the non-hemin irons in the small intestine in the normal rabbits, and, in the case of $CCl_4$ poisoned rabbits, not only on the non-hemin iron in the small intestine, gastric mucosa, large intestine and renal cortex but also on the hemosiderin and $S_{II}$ fractions in the liver.

It appeared that the small intestine which is the principal iron intaker for the body rapidly responded to the reduction of iron content in serum and released the non-hemin irons into the circulating blood, thereby reducing the density of irons in the mucosal cells in preparating for new iron intaking. The disposition of the small intestine, which keeps the largest amount of irons next to the liver of all organs, to a quick mobilization of its non-hemin iron suggests that it plays an important part not only in the iron intaking but also in the activity relating to hematopoiesis.

Even from this experimental revealing how the storage iron in a normal or $CCl_4$ rabbit is used against a depletion, it would be noticed every organ of a living creature can adapt its function to a given physical condition.

## 70. Effects of Various Hormone Preparations on Plasma Lipids

Susumu ARAI

Miyagi National Sanatorium

It has been known for long that functional disorders of endocrine glands effect remarkably on fat metabolism, and we have a large amount of reports which have been made by many investigators on the change of blood lipid contents after administration of various hormone preparations. The results, however, have presented not always similar alterations by applications of the same hormone, some found no change of blood fat contents, while others reported an increase or rather, on the contrary, a decrease in lipid value. It is often hard for us to make up minds to accept any one of them. Accordingly, in order to ascertain those results, change in plasma lipid concentration (in regard to total fat and total cholesterol) was observed over a course of twelve hours after injections of various hormone drugs to normal rabbits.

Subcutaneous injections of gonadotrophin, insulin, thyroxin, cortisone and sex hormones (testosterone, estradiol and progesterone) resulted in a decreased concentration of plasma lipids which in each case reached the lowest level in four hours. Plasma lipids recovered thereafter gradually normal value when watersoluble preparations were given, but in use of aqueous crystal-suspension with prolonged activity the minimal value remained for twelve hours thereafter.

Adrenalin, pituitrin and ACTH caused an elevation in the level of plasma fat. Administration of adrenalin produced, in the following twenty minutes, the maximal increase in plasma lipid contents. The total fat was reduced rapidly afterwards, while the high level of total cholesterol continued for about three hours, which was noteworthy. After injection of pituitrin, plasma lipids reached the peak in one hour, and recovered the normal value in four hours. By administration of ACTH lipid value was raised to the maximum in six hours, although a temporary pause on its increasing was observed from one to three hours thereafter.

## 71. A New Gallbladder Function Test with Radioactive Rose Bengal and Its Clinical Application

Goro TAKAZAWA

The 1st Department of Internal Medicine School of Medicine, Chiba University

A new, relatively simple test for evaluation of gallbladder function was devised by using radioactive Rose Bengal ($I^{131}$ R. B.).

Method: 8$\mu$c of $I^{131}$ R. B. was given intravenously to the fasting patients, and the uptake of $I^{131}$ R. B. by and the excretion from the liver were recorded continuously by a scintillation counter which was placed near the skin over the liver (a modified method of Taplins). The inflow into the gallbladder was also recorded three hours after the injection of Rose Bengal. The outflow from the gallbladder was recorded following the administration of cholagogue to these subjects. These recordings were named as "liver uptake and excretion curve" and "gallbladder outflow curve". Hepatic uptake and excretion rates and gallbladder inflow rate were analysed. The gallbladder outflow beginning time after the administration of three egg yolks, the gallbladder outflow rates at 15, 30 and 60 minutes after the beginning of the outflow and the gallbladder half value were also analyzed.

In 285 cases, the mean liver uptake rate was 0.8‰ in the control cases, 0.4‰ in hepatic disorder and 0.6‰ in cholelithiasis. Three-hour liver excretion rate was 42% in a control group, 24% in liver disease and 33% in cholelithiasis. The gallbladder inflow rate was 4.0 in control, 2.4 in hepatic disease, 1.5 in cholelithiasis, 2.0 in cholecystitis and 0.6 in biliary duct carcinoma. The gallbladder outflow beginning time was 9 minutes in control and surprisingly 80 minutes in the cases of dyskinesia. 15 minute gallbladder outflow rate was 37% in control, 18% in cholelithiasis and 25% in cholecystitis. 60 minute gallbladder outflow rate was 72% in control, 40% in cholelithiasis and 45% in cholecystitis. The gallbladder half value time was 37 minutes in control, 65 minutes in cholelithiasis and 60 minutes in cholecystitis.

In the subjects with hepatic disorder, the uptake by and the excretion from the liver were markedly impaired and the inflow into the gallbladder was also diminished. However, the outflow from the gallbladder was relatively normal. In cholelithiasis and cholecystitis, the hepatic uptake and excretion were normal except for the cases with cholangitis. However, the inflow into and the outflow from the gallbladder were both impaired.

By the above noted technique, a simultaneous and continual observation of the liver and gallbladder function can be made without any difficulty and the result appears quite reliable.

*Clinical Notes:*

## 1. A Case of Multiple Granulomata of the Liver, Probably Induced by Gnathostoma-infection

Shun GOTO, Tomoko IWATA

1st Department of Internal Medicine, Gifu Prefectural Medical School

Osamu SATO, Toshio MISHIMA and Hiroshi YAMADA

2nd Department of Surgery

Masao IIDA

Department of Parasitology

A 40-year-old woman was admitted for frequent biliary colic June 5, 1954. She had a history of eating a China fish about 7 months ago. On the 23 of June, when a laparotomy was undertaken for removal of a gallstone, we were surprised at the presence of multiple granulomata of the liver. Both pre- and post- operatively, slight fever and marked blood eosinophilia persisted. From August to October 1954, she was distressed by wandering subcutaneous swellings in the loins and breech. Intracutan-reaction with the Gnathostoma-worm antigen was markedly positive. Then, she received oral administration of Spatonin tablets (diethyl-carbamide) for two weeks. After removal of the swelling in October, eosinophilia gradually became less marked and slight fever also less frequent. In January 1960, examination of the liver at exploratory laparotomy revealed cirrhotic pictures. Thereafter, in July 1960, fever entirely disappeared and blood eosinophilis returned to normal.

From these observations it seems likely that multiple granulomata of the liver are due to allergic inflammation induced by the Gnathostama-worm itself or its constituents.

## 2. Referate was not presented

### 3. Two Cases of Sepsis Showed Atypical Course

Hajime KIMURA and Matsutaro FUJIMIYA

(Niigata Prefectural Hospital)

Introducting Fanconi's theory of "bakterielle Streuungskrankheit" two cases of septicemia were discussed. The characteristic features of both cases were as follows:—remittent fever, cardiac murmurs, joints pain, blood findings (anemia, neutrophilia, persistent presence of eosinocytes), relatively good general condition compared to their high grade of fever, easy relapse and resistance to various treatments except for combined treatment of steroid hormone and antibiotic.

The first case was 14 years old, female, who had cardiac insufficiency and rubella like eruptions. And the second case was 35 years old, female, who revealed Osler's node. In both cases frequent blood cultures were done, but failed to detect their causative micro-organisms, except once in both case. From the first case staphylococci were found once in frequent trials and from the second case hemolytic streptococci were revealed once. Although micro-organisms were so few in their blood flow that they were difficult to be detected in spite of repeated blood cultures, both patients were seemed to be in hyperergic status, and developed their symptoms.

Into such group of diseases rheumatic fever, subsepsis allergica (Wissler), Still-Falty's Syndrome and Libman-Sacks' Symptom Complex are included. And their clinical symptoms were influenced by the balance between individual resistance to their causative micro-organisms and the grade of their toxicity. And the name of disease would be given as diagnosis base on their revealed clinical symptoms. It is very difficult to differentiate each other. Our two cases seemed to belong to the group of subsepsis allergica (Wissler).

Such group of infectious diseases seem to be in the middle between sepsis and rheumatic fever.

Whenever we make diagnosis of such diseases, we have to pay attention to the relationship between causative organism and indi-

vidual allergic state. In order to treat for those diseases we should use antibiotics besides steroid hormones. Otherwise we might be unable to control such infection.

### 4. Referate was not presented

### 5. Erythroleukemia: A Case Report

Akira TAKADA, Motoyoshi YAMADA, Kazuyuki KOBAYASHI,
Taisei SAWADA, Yoshihito TAKAZAWA
and Etsuro FUNAKI

From the Department of Internal Medicine (I), School of Medicine,
University of Kanazawa (Prof. F. Tanino)

The patient was a 45-year-old male, admitted to this hospital October 18, 1958, with a five month history of epistaxis, general malaise, dizziness, slight fever and hemorrhagic diathesis. The past and family histories were non-contributory.

Physical examination on admission revealed a pale face, extremely anemic conjunctivae, numerous petechiae on the trunk and extremities. The liver was felt 1 F. B. below the right costal margin. The spleen was also palpable. Laboratory study revealed R. B. C.; 2,210,000, W. B. C.; 15,000, erythroblasts; 4,400, hemoglobin; 33% by Sahli, color index; 0.47, platlets; 37,600, reticulocytes; 37‰. Peripheral blood smear showed the various stages of immature leukocytes except for myeloblast, and normo- and macroerythroblasts (mostly basophilic or polychromatic). Bleeding time was slightly prolonged. Coagulation time and osmotic fragility of red cells were within a normal range. Rumpel-Leede's test was 34. Serum -globulin was 25.4%. Bone marrow aspiration smear showed a marked increase in the number of nucleated blood cells (324,800), of which approximately two-thirds were erythroblasts (67.7%). Megaloblastoid cells were 3.6% and their chromatins were somewhat coarse and clumped than those of megaloblasts in pernicious anemia. There

was a few giant erythroblasts but hiatus erythremicus was not found.

Low grade fever had continued. The patient once became critically ill following an episode of a profuse epistaxis. The patient was treated with blood transfusion and cortisone to which he responded clinically. He was maintained on bi-weekly blood transfusion and his status remained fair for approximately seven months. Thereafter, he began suffering from candida pneumonia and expired following an episode of a massive gastrointestinal hemorrhage, 17 months after the ons et of the illness. The clinical diagnosis was Heilmeyer-Schöner's disease.

Postmortum examination revealed the deep and dark red colored bone marrow and other hematopoietic organs. Microscopic study of these organs showed a marked diffuse infiltration of erythroblasts and focal infiltrations of immature myeloid cells. A postmortum diagnosis of erythroleukemia was made.

This patient responded clinically to the treatment with blood transfusion and steroid hormone transiently. *6* MP and Nitromin induced the amelioration of erythroblastosis and leukocytosis but worsened hemorrhagic diathesis. In addition, no clinical improvement was observed during the therapy with these remedies.

## 6. Osteomyelofibrosis: A Case Report

Miyoko AMANO

The Second Medical Clinic, Yokohama University School of Medicine

Although there have been many publications on osteomyelofibrosis since Heuck, the pathogenesis of this disorder remains obscure. The following is the summary of a case we recently experienced.

The patient was a 38-year-old female, who entered the hospital in August 1959 with hepatosplenomegaly. Her family and past histories were non-contributory except for the operation for ectopic pregnancy.

The patient noticed for the first time the onset of general mal-

aise in June 1959. In August, 1959, she was found to have hepatosplenomegaly and was advised hospitalization. On admission, physical examination revealed the heart and lungs negative, the liver and spleen palpable 4 F. B. below the costal margin, ascites, and axillary and inguinal lymphadenophathy. On laboratory examination, the urine, feces, electrocardiogram, chest x-ray and the upper GI series were all normal. Serum electrolyte pattern, serum protein fraction and gastric analysis were also normal. Erythrocyte sedimentation rate was slightly accentuated and the liver battery indicated a slight functional disturbance. A moderate normochromic anemia and leukopenia (W. B. C.; 500–1300) were present. Peripheral blood smear showed a relative lymphocytosis and a few erythroblasts but no immature leukocytes. Platelet count was normal and no hemorrhagic diathesis was observed. Bone marrow aspiration was repeatedly attempted without success. The patient expired February 17. 1960 without a definite clinical diagnosis.

Postmortum examination revealed grayish white and diffusely fibrotic bone marrow and thickened cortical bone. The liver and spleen were markedly enlarged and fibrotic. Microscopic study revealed the infiltration of giant cells and small round cells and a marked increase in connective tissues in the entire reticuloendothelial system, inclusive of bone marrow, liver and spleen.

## 7. Severe Juvenile Cirrhosis of the Liver Occurred in Many Members of a Family

Tomohiro NAKANO, Minoru ASANO, Hiroaki SANO

The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Hokkaido University
(Director: Prof. T. Takasugi)

Mitsugu MAEZAWA

The 2nd Department of Pathology, School of Medicine,
Hokkaido University

Cirrhosis of the liver in young age group under 20 years is relatively rare, and so-called familial cirrhosis is especially rare.

The authors observed a case of cirrhosis of the liver in a boy 17 years old whose three siblings from 12 to 14 years old died under similar signs in the last ten years.

The patient complained of a general fatigue and common cold-like symptoms, then jaundice, slight fever, abdominal pain, anorexia etc. appeared. When he entered in our clinic, increased excretion of urobilinogen in urine, anemia, hypoproteinemia, reduction of A/G ratio and high B S P retention were noted. However, the results of colloidal reaction, for instance, zinc sulfate-turbidity test or thymol turbidity test showed rather close to normal values. In serum enzymatic tests, high arginase and low choline esterase activity were characteristic. Afterwards jaundice and ascites increased gradually. Three months after the appearance of the symptoms he died under hemorrhagic tendency, cholemia, anuria and heart failure. The pathologic diagnosis was made as biliary cirrhosis of cholangitic type.

The authors considered that familial cirrhosis of the liver might be caused by congenital, constitutional sub-normal state of the liver or allergic diathesis. Furthermore, liver cells, and especially cholangioles, might be injured by toxic etiology, then all types of cirrhosis would appear to follow.